

ESTUDIO NUMÉRICO DEL MOVIMIENTO DE MICROBURBUJAS EN BIFURCACIONES ARTERIALES

David Simal Ros
Tutor: Javier Rodríguez Rodríguez

Universidad Carlos III de Madrid



Agradecimientos

Mi sincero agradecimiento a todas las personas que de una forma u otra han interactuado conmigo en esta universidad. En especial quiero agradecer el trabajo realizado por Javier Rodríguez Rodríguez y la amistad con los compañeros de estudios con los que he compartido experiencias estos últimos años.

Índice general

<i>Agradecimientos</i>	3
Índice general	5
Resumen	7
Cap.1 Introducción	8
1.1 Descripción del área de estudio	8
1.2 Introducción a los ultrasonidos	10
1.3 Principios médicos	10
Cap.2 Finalidad del proyecto	12
Cap.3 Cálculo del flujo en una bifurcación arterial	14
3.1 Gambit®	14
3.2 Análisis con el software CFD FLUENT®	14
Cap.4 Dinámica de una burbuja en un campo acústico. Fuerza de Bjerknes .	20
4.1 Formulación del problema	20
4.2 Adimensionalización	24
4.3 Simplificaciones	27
4.3.1 Hipótesis	27
4.3.2 Ecuaciones para tiempos largos	29
4.3.3 Ecuaciones para tiempos cortos	30
4.4 Implementación en Matlab®	32
4.4.1 Simulación en flujo estacionario	32
4.4.2 Simulación en flujo arterial	33
Cap.5 Resultados	35
5.1 Resultados de la simulación en tiempos cortos	35
Validación:	38
5.2 Resultados de la simulación en tiempos largos	38
Validación	41
Cap.6 Conclusiones y trabajo futuro	44
Bibliografía	46

Resumen

Este proyecto analiza el comportamiento fluidodinámico de microburbujas en campos fluidos. La inyección de microburbujas en el torrente sanguíneo tiene aplicaciones médicas variadas, aquí se desarrolla un modelo numérico que permite describir el movimiento de microburbujas en las proximidades de una bifurcación. Este estudio tiene aplicación a la hora de estudiar el comportamiento de agentes de contraste de ultrasonidos (microburbujas) en el sistema circulatorio.

Una onda acústica ultrasónica interactúa con las microburbujas y posibilita la aparición de una fuerza denominada fuerza de Bjerknes. Este proyecto estudia el uso de microburbujas como agente transportador de medicamentos.

Con estas bases se desarrolla una herramienta numérica que describe el movimiento de estas microburbujas en una bifurcación arterial donde una de las ramas de la bifurcación se supone obstruida por un trombo. La fuerza de Bjerknes empuja a las microburbujas a salir de la línea de corriente del fluido e introducirse en la arteria obstruida para que el medicamento que transporta se aplique de forma más localizada.

Para conseguir este objetivo se comienza con un estudio del campo fluido con los programas informáticos CFD Fluent y con Gambit. A continuación se desarrollan las ecuaciones que afectan a las burbujas y se implementa la herramienta buscada con el software Matlab.

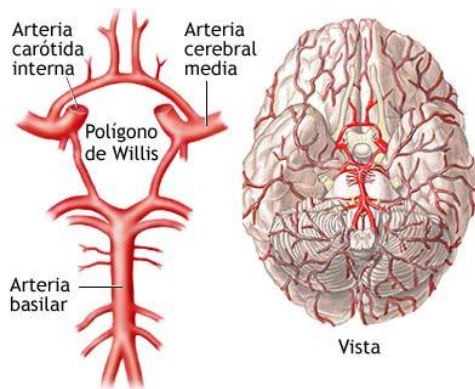
Capítulo 1

Introducción

Este proyecto analiza el comportamiento fluidodinámico de microburbujas en el torrente sanguíneo cercano a una bifurcación arterial por medio de un desarrollo teórico y una simulación por ordenador.

1.1 Descripción del área de estudio

El estudio se centra en una bifurcación arterial desde el polígono de Willis, después de varias bifurcaciones de la arteria carótida, y se considera que una de las ramas de la bifurcación está obstruida por un trombo.



Su separación del corazón, el diámetro arterial pequeño y la mayor rigidez de las arterias cerebrales hace que la presión arterial resulte poco variable con el ciclo cardíaco, lo que protege el sistema circulatorio cerebral pero favorece la retención de un posible coágulo y explica la incidencia de casos clínicos con estas características.

La poca elasticidad de estas arterias consigue un riego homogéneo al cerebro con una velocidad del flujo casi constante.

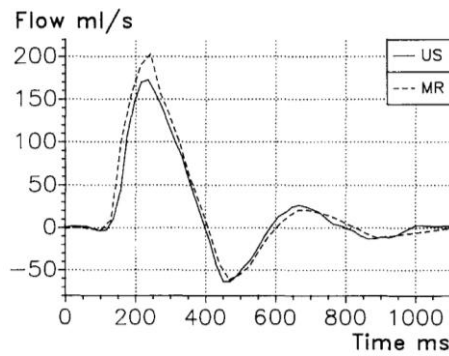


fig. 1 Velocidades características del flujo sanguíneo en la aorta abdominal. [Ref.5]

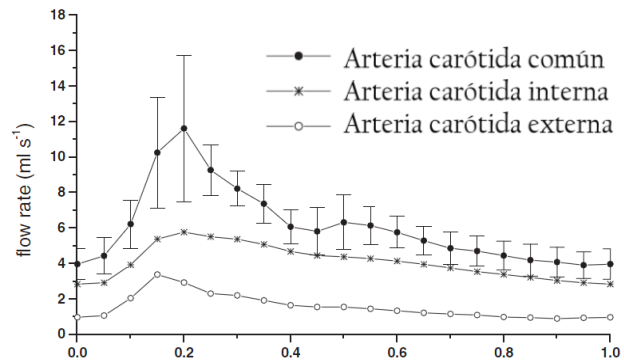


fig. 2 Velocidades características del flujo sanguíneo en la primera bifurcación de la carótida [Ref.6]

En las arterias a estudio el ciclo del flujo sanguíneo es mucho más constante que en arterias no cerebrales como la aorta abdominal (fig.1). La diferencia entre flujo en sístole y diástole es suficientemente significativa como para alterar el campo fluido en el tiempo, incluso llega a tener, durante una pequeña fracción de tiempo, un retroceso de gasto másico. Como puede observarse en la figura número dos, en la arteria carótida el flujo se homogeniza bastante con su bifurcación. Varias bifurcaciones después, cuando la sangre alcanza el círculo de Willis, el flujo a penas se ve alterado por la sístole. Suponer que el campo sea estacional es por tanto completamente representativo para bifurcaciones del polígono de Willis, incluso en otras zonas es una correcta suposición en la diástole cardiaca y una buena primera aproximación en la sístole y, más importante aún, es fácil de reproducir en laboratorio por lo que hace más factible una validación empírica de los resultados. El estudio, por tanto, se realizará sin tener en cuenta la variación temporal de presiones y velocidades en el área de estudio.

Siguiendo la idea de una futura validación en laboratorio, la forma de la bifurcación y sus dimensiones se corresponden al modelo de una pieza concreta. Se trata de una pieza rígida con una bifurcación a noventa grados hexadecimales y un diámetro interior constante de 4,2 milímetros. El diámetro se corresponde con el característico de las arterias de la zona y las ramificaciones del polígono de Willis tienen ángulos de salida muy abruptos que llegan a los noventa grados. La rigidez de la pieza no influye en el estudio puesto que, como se ha comentado, la pared arterial es rígida como sistema de autoprotección ante las variaciones de presión arterial.



Fig. 3 Fotografía de la pieza modelo de bifurcación

La obstrucción o trombosis se simula en la rama situada a noventa grados hexadecimales y tiene una longitud de dos centímetros, que es la distancia a la arteria principal característica en los trombos que se podría tratar con esta técnica.

Teniendo en cuenta la velocidad característica de la zona de estudio y que el fluido que circula es sangre, el campo fluido se caracterizará por un Reynolds de valor cincuenta. Para la implementación del estudio se trabajará con agua a temperatura ambiente y se mantendrá el Reynolds característico. Aunque el agua y la sangre tengan viscosidades diferentes, al mantener el Reynolds inamovible la similitud física se mantiene puesto que los fenómenos convectivos frente a la disipación viscosa están en igual proporción. Además los fenómenos de transferencia de calor no afectan por estar desligados en las ecuaciones de translación y continuidad de Navier-Stokes. Se ha tomado una presión de referencia de una atmósfera, también por coherencia con un posible ensayo.

1.2 Introducción a los ultrasonidos

Desde que comenzara la aplicación satisfactoria de prácticas con ultrasonidos en los años 60's, físicos y científicos alrededor del mundo han contemplado la posibilidad de usar agentes de contraste para incrementar la capacidad de diagnóstico por ultrasonidos. De hecho, el primer uso de agentes de contraste ultrasónico data de finales de los 60's. En estos primeros usos, líquidos agitados se inyectaron mediante catéter mientras se llevaba a cabo una radiación ultrasónica del corazón y grandes venas. Se producía un incremento espectacular de la resolución de la ecografía por la alta reflectividad de las burbujas de aire contenidas en la solución inyectada. Otros trabajos desde entonces han usado el mismo concepto para identificar y detallar estructuras complejas y anteriormente insuficientemente detectables como el conducto biliar y la luz de la aorta abdominal.

No fue hasta los 80's cuando estas microburbujas de gas se lograron proteger de su rápida disolución en sangre con una capa lipídica. Esto amplió las posibilidades en el uso potencial de microburbujas en ultrasonidos, no únicamente como agente de contraste en ecografías sino también en tratamientos activos que aprovechan las fuerzas que interactúan entre la onda ultrasónica y la microburbuja y la capacidad de adhesión de medicamentos a la cubierta.

El uso terapéutico y de agente de contraste de las microburbujas ha derivado en crecientes estudios físicos que tratan de modelizar y explicar su comportamiento, y que constituyen una rama de investigación con constantes y nuevas aplicaciones.

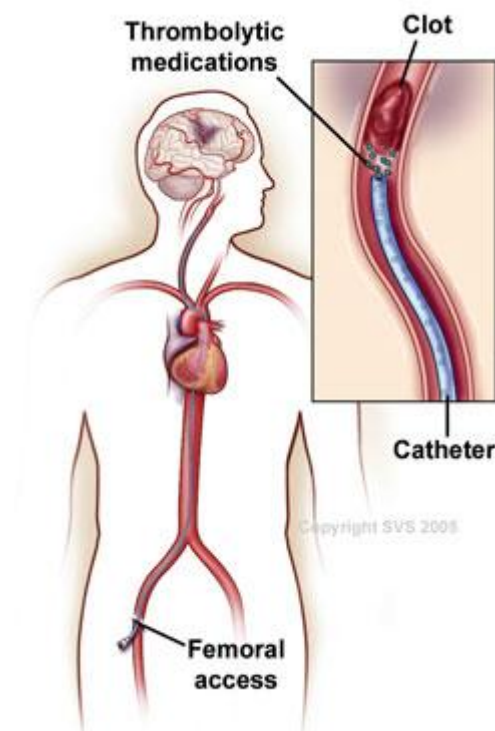
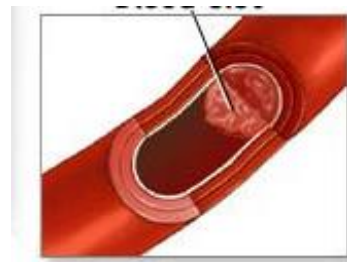
1.3 Principios médicos

El uso de estas microburbujas como agentes de contrastes ha adquirido importancia clínica, en cardiología, donde el ecocardiograma de contraste ya se ha demostrado como una herramienta de diagnóstico muy eficaz. Además, hay un interés

creciente en el uso de agentes de contraste para aplicaciones radiológicas. Su aplicación en el tratamiento de trombosis o incluso cáncer en zona pegada a alguna arteria está en fase experimental y de estudio.

La trombosis o isquemia cerebral tiene consecuencias muy graves. La obstrucción normalmente ocurre cuando un coagulo se desprende de otra área del cuerpo y queda atrapado en los vasos cerebrales. La terapia para su tratamiento consiste en el uso de drogas que rompan o disuelvan el coagulo de sangre, que es la principal causa de ataques de corazón e infartos.

Los anticoagulantes administrados en sangre tienen el grave problema de que actúan en todo el sistema circulatorio y alteran la función coagulante en otras zonas donde es necesaria, pudiendo ocasionar derrames con peores consecuencias que la propia trombosis.



La otra técnica más extendida consiste en aplicar el medicamento por medio de un catéter de forma más localizada. Se trata de una técnica invasiva, con los problemas derivados que conlleva. Además no tiene acceso a todas las zonas cerebrales.

Capítulo 2

Finalidad del proyecto

Este proyecto se centra en una posible aplicación de microburbujas para disolver coágulos en arterias cerebrales y así tratar la trombosis o isquemia cerebral. Si una burbuja con medicamento anticoagulante adherido explota en la zona de la obstrucción, dicho medicamento puede disolverse en la sangre de una forma localizada reduciendo la cantidad de medicamento administrado y efectos secundarios, y aliviando riesgos como posibles derrames. Para lograr que las microburbujas penetren en una arteria cuyo flujo sanguíneo está obstruido se hace uso de un transductor de ondas acústicas a frecuencias ultrasónicas que producen fuerzas en las microburbujas y no supone riesgo en el paciente.

El objetivo es lograr simular el movimiento de las microburbujas en bifurcaciones arteriales cuando se insona la zona de trabajo con un ultrasonido que ejerce un empuje en la microburbuja. Para dar viabilidad a esta aplicación se necesita comprobar que las fuerzas producidas consiguen aumentar la efectividad en la entrada de microburbujas en la arteria obstruida. Este proyecto elabora una herramienta de simulación del movimiento de las microburbujas en una hipotética bifurcación arterial donde una de sus ramas tiene un trombo que interrumpe el flujo sanguíneo. Los estudios que han modelado este efecto sirven como punto de partida.

En la bifurcación arterial se simula un coágulo que ha interrumpido el flujo normal por una de las arterias. La insonación del ultrasonido pretende conseguir la introducción de más burbujas en la zona a tratar y aumentar así la eficiencia en el tratamiento sin técnicas invasivas ni administración general de anticoagulantes. Una vez las burbujas se han introducido en la arteria obstruida, el propio ultrasonido podría romper la burbuja y así el medicamento adherido se licuaría con la sangre consiguiendo una mayor concentración en la zona de interés. Conseguir una herramienta con la que describir el proceso es el objetivo último del proyecto. A partir de ella se podría evaluar de una forma teórica la viabilidad física de esta aplicación médica.

La descripción del efecto de varias burbujas interactuando en el fluido es compleja y no está modelizada. En cambio un seguimiento lagrangiano sí puede llevarse a cabo. Para lograr una correcta aplicación de las ecuaciones físicas que rigen el movimiento de las microburbujas se necesita un estudio fluidodinámico de la zona de trabajo a simular.

El efecto que produce una única burbuja sobre el fluido es inapreciable así que puede considerarse separar el estudio del campo fluido y el estudio de éste sobre la burbuja. Por tanto el problema tendrá un acoplamiento de las ecuaciones físicas en una sola dirección, análisis llamado comúnmente en inglés “One way coupling”. El software Gambit y Fluent permiten resolver el campo fluido en el modelo concreto de bifurcación a estudio y con Matlab se resolverá el efecto de la microburbuja en el campo fluido.

El desarrollo de las ecuaciones físicas pretende conseguir una primera aproximación en la descripción del movimiento de las microburbujas de manera implementable en un programa numérico y con el carácter más general que se pueda. A partir de ahí, se aplicará la herramienta informática para la resolución del movimiento de las microburbujas en la bifurcación concreta para conseguir resultados concretos.

Capítulo 3

Cálculo del flujo en una bifurcación arterial

En este capítulo se describe la estructura arterial que delimita el área de estudio y la implementación de dicha estructura con Gambit® y Fluent® para la resolución del campo fluido.

3.1 Gambit®

Con este software se consigue definir la geometría de la zona de estudio con una malla exportable a Fluent®. El mallado en tres dimensiones no permite una diferencia de densidad de mallado así que se ha optado por una malla equiespaciada, dejando el refinamiento para realizarlo con Fluent®.

3.2 Análisis con el software CFD *FLUENT*®

El modelo descrito con Gambit® en tres dimensiones se estudiará con Fluent para obtener el campo de velocidades. A partir de la malla se realizan refinamientos con Fluent en las zonas donde la curvatura es mayor, es decir, principalmente en las proximidades de la pared de la bifurcación. La característica principal del campo de velocidades es que se trata de un campo laminar puesto que el número de Reynolds característico en la zona a simular es bajo, y de valor cincuenta. Esta afirmación está contrastada por estudios anatómicos y se asume desde un principio.

Las condiciones de contorno que rigen el sistema deben introducirse en el programa para definir el problema. En todas las paredes y en el trombo el flujo másico es nulo. En la entrada se crea un perfil de velocidades de Poiseuille, que es el que se espera en un campo fluido laminar de un conducto. Para introducir este perfil se ha programado en lenguaje C++:

```

/*****
/* udf_velocidad.c
/* UDF for specifying a steady-state velocity profile boundary condition */
*****/

#include "udf.h"

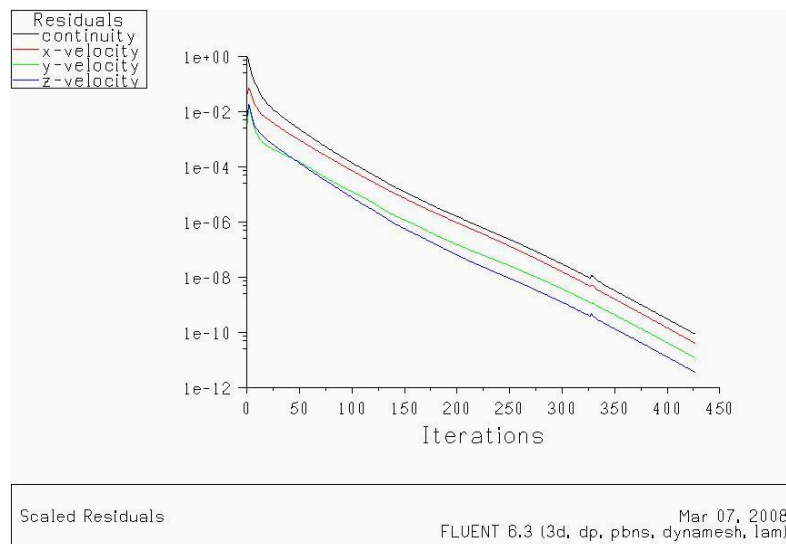
DEFINE_PROFILE(inlet_x_velocity, thread, index)
{
    real centr[ND_ND];          /* this will hold the position vector */
    real yy;
    real zz;
    face_t f;
    real pi = 3.14159265359;

    begin_f_loop(f, thread)
    {
        F_CENTROID(centr, f, thread);
        yy = centr[1];
        zz = centr[2];
        F_PROFILE(f, thread, index) = (4*166)/(499*pi*4.2*4.2)*(1-((zz*zz+(yy-0.0021)*(yy-0.0021))/(0.0021*0.0021)));
    }
    end_f_loop(f, thread)
}

```

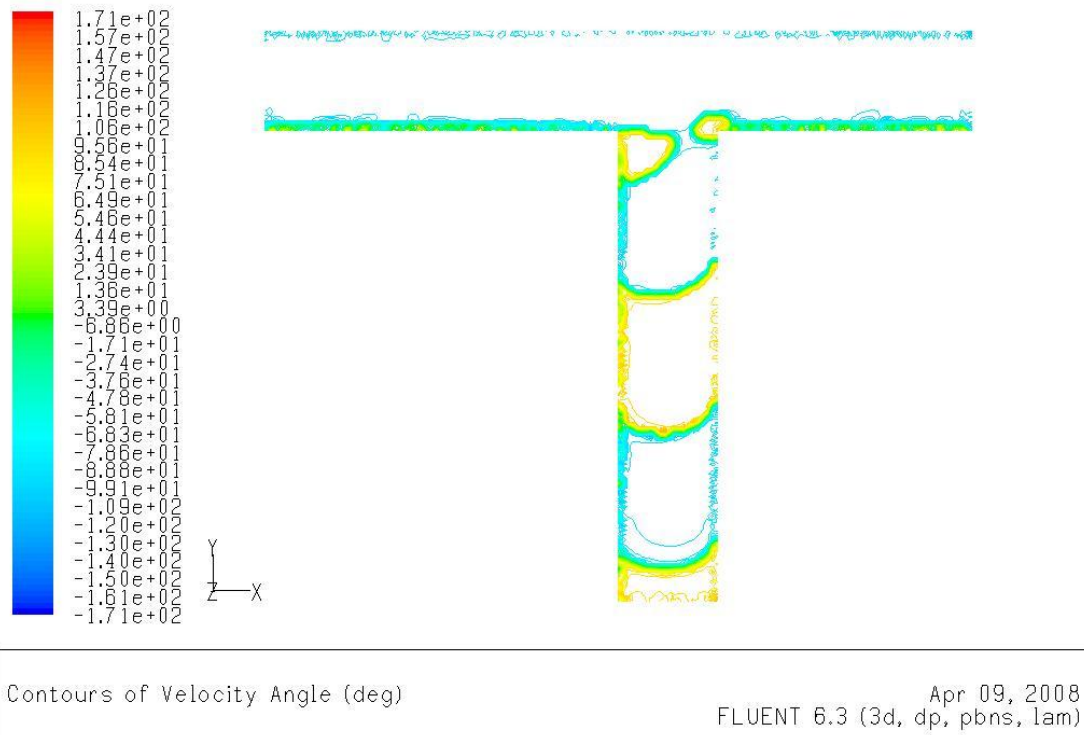
Se impondrá como condición de salida una presión constante, también esperable si las irregularidades que provoca la bifurcación están suficientemente alejadas de la salida. Una forma de comprobar el buen resultado es medir el campo de velocidades en las proximidades de la salida y comprobar que se ajusta al perfil de Poiseuille esperado. En cuanto a las propiedades del fluido se utilizan datos de agua a veinte grados centígrados. El método de resolución utilizado es válido para fluidos laminares.

Una vez llevada a cabo las iteraciones se obtienen estos residuos. Se alcanzan valores muy bajos.

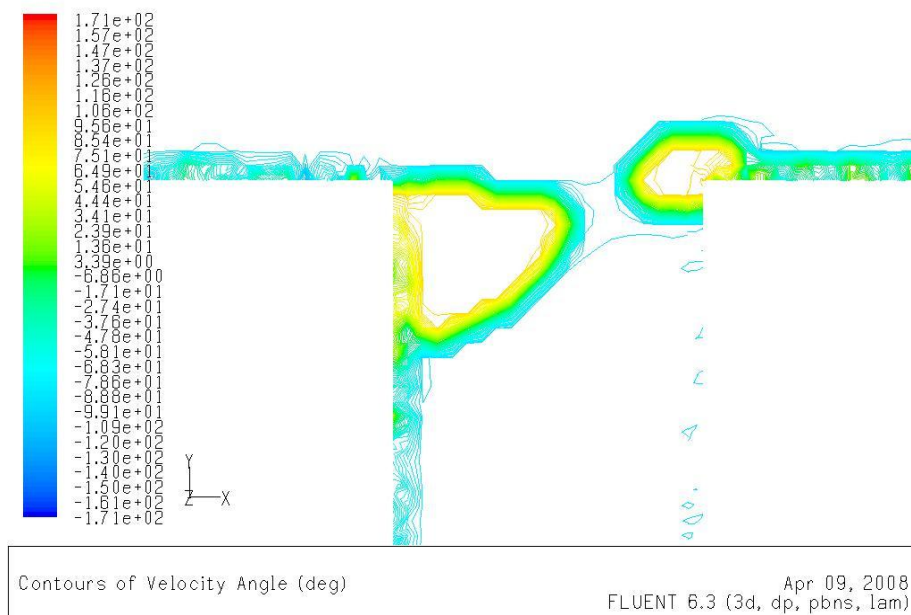


Analizamos ahora el resultado del campo fluido. Aunque el campo se ha analizado en tres dimensiones se muestra gráficas en el plano medio, por ser fácilmente interpretable su extrapolación a todo el conjunto. Para conseguir una idea de cómo quedan las líneas de corriente se muestra la grafica del ángulo de velocidades. Las líneas de corriente se pueden representar, pero no se observaría nada en la arteria obstruida

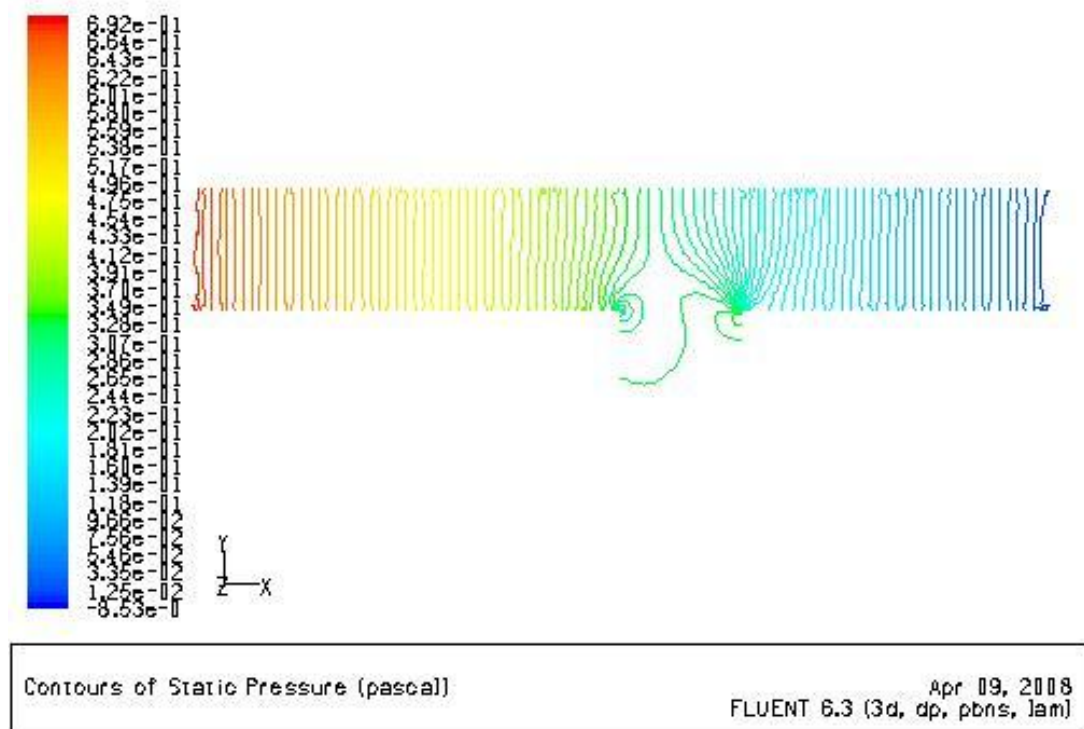
porque ahí la velocidad es muy baja en comparación con la arteria principal. Sin embargo es en la arteria obstruida donde se producen las mayores variaciones en el ángulo de velocidad con lo que se consigue interpretar claramente las corrientes de recirculación en el interior de la arteria obstruida.



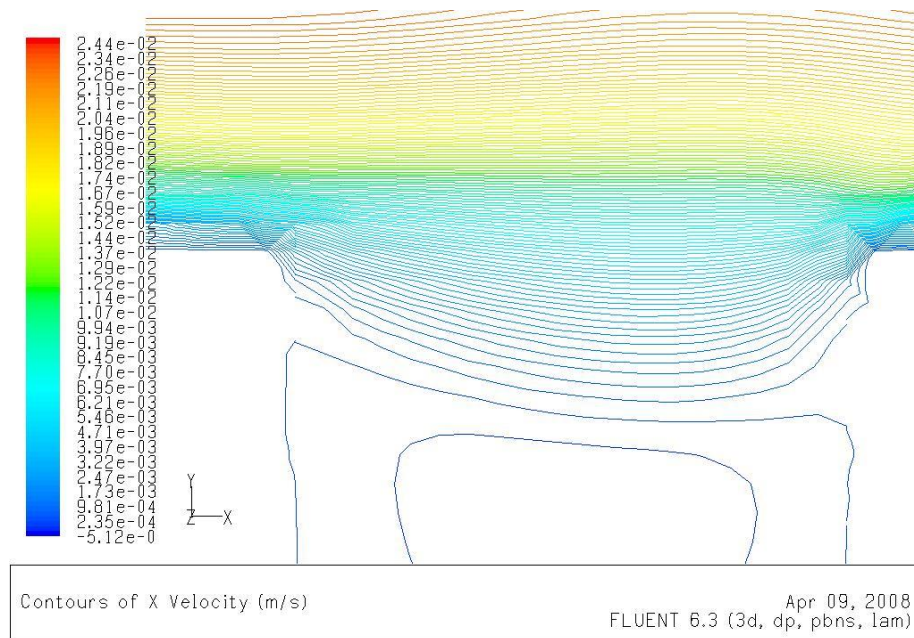
La bifurcación muestra una estrecha zona por donde alguna línea de corriente se introduce en la arteria obstruida, que será la única vía de acceso de las microburbujas de forma natural:



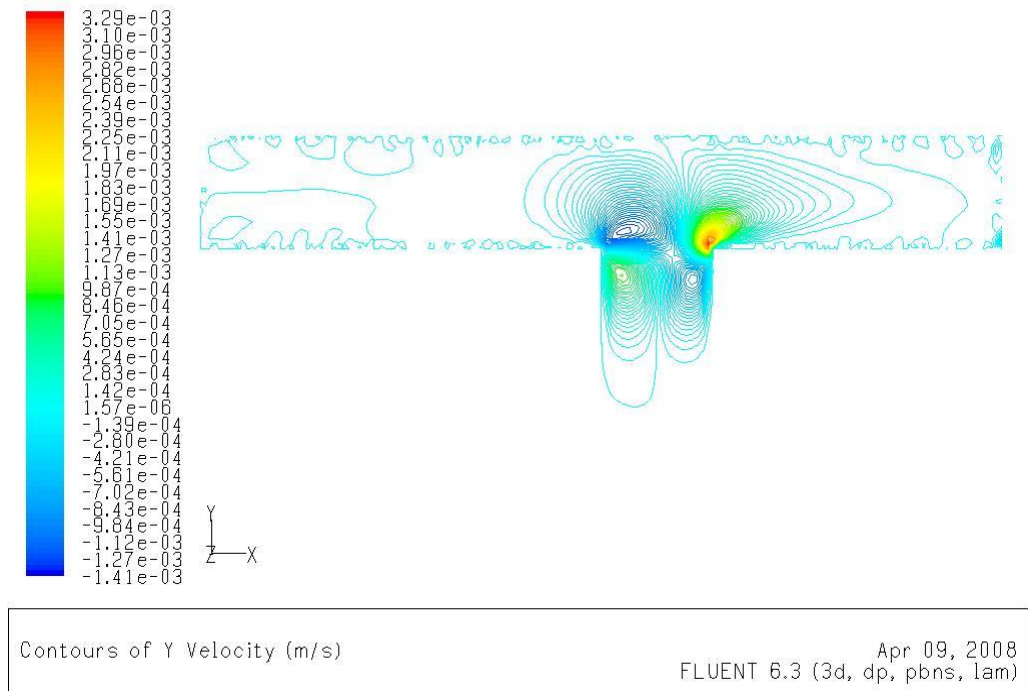
El perfil de presiones indica claramente que la pérdida de carga responde a la esperada en un flujo laminar y solo se ve modificada por la interacción de la arteria obstruida.



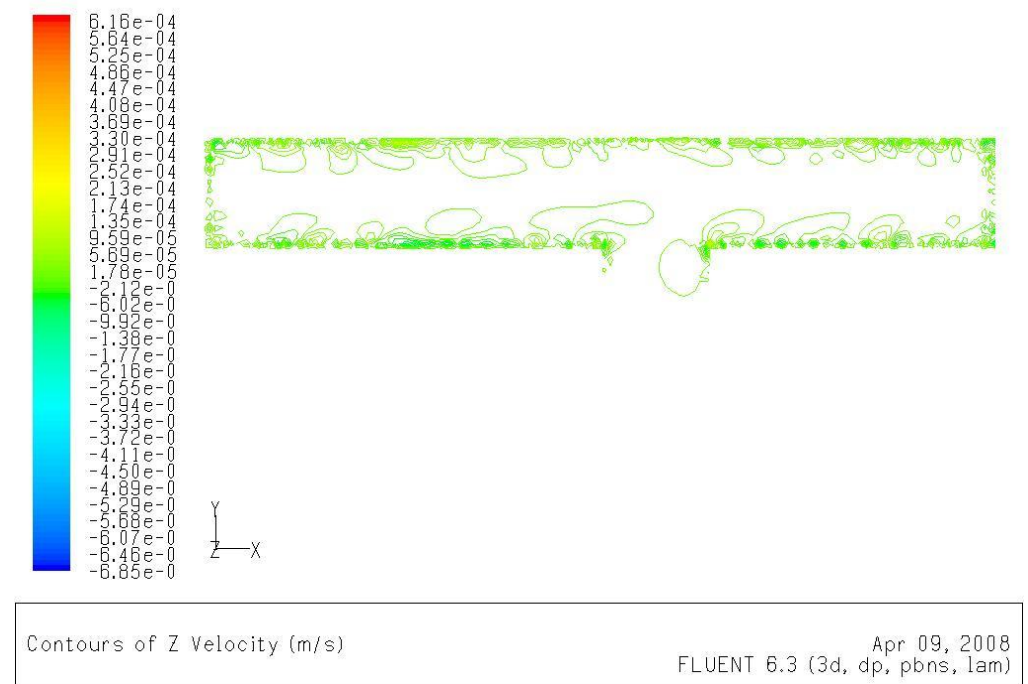
Para terminar de representar el campo fluido se expone el contorno de velocidades de componente X, Y y Z:



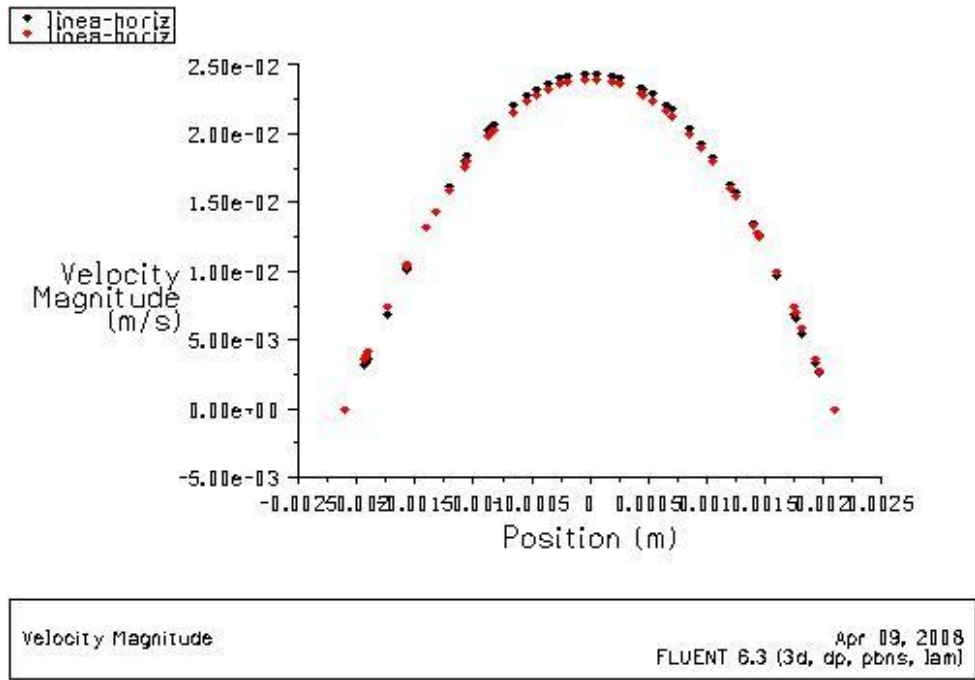
Detalle de la componente X de velocidad en la bifurcación.



La componente Y de la velocidad tiene los mayores valores en la bifurcación, y su valor en la arteria principal es casi nulo debido al flujo de Poiseuille que lo caracteriza.

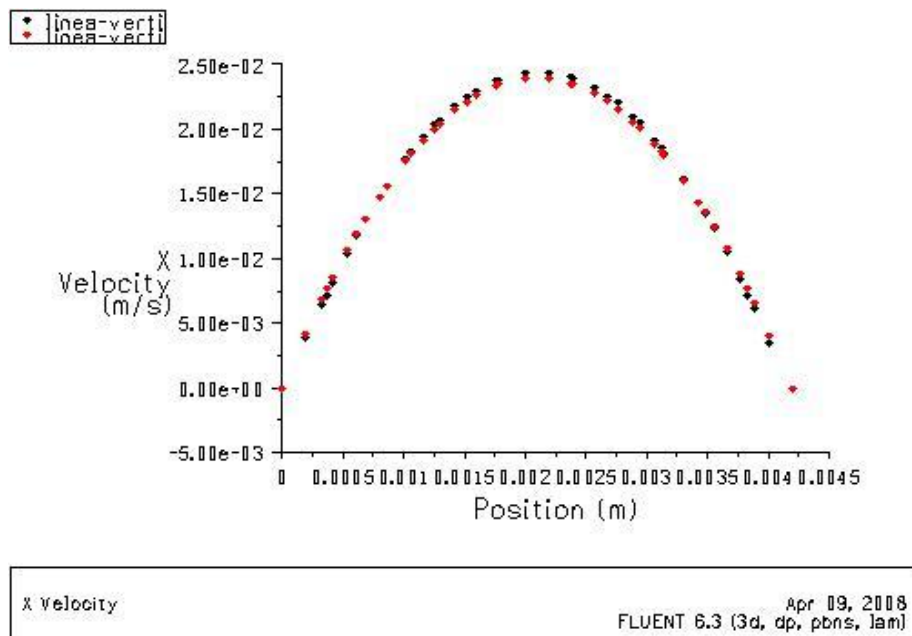


La componente Z es casi nula en todo el plano medio, como era de esperar por la simetría del problema. A parte de esta comprobación también se validan los resultados obtenidos por la comparación del perfil de velocidades justo antes de la salida con el teórico:



En la línea horizontal media, en el plano vertical cercano a la salida (en negro) se observa que el perfil coincide con el teórico parabólico (en rojo).

Lo mismo ocurre en la línea vertical, con una aproximación muy buena.



Una vez analizado el campo fluido se podrá utilizar los datos de velocidad y presión que sean necesarios para la modelización del movimiento de las microburbujas. Se importan estos datos a código ASCII para su posterior introducción como datos en Matlab®.

Capítulo 4

Dinámica de una burbuja en un campo acústico. Fuerza de Bjerknes

El propósito de este trabajo es describir el movimiento de microburbujas en una bifurcación arterial afectada por un trombo cuando se irradia con un ultrasonido. Las burbujas ejercen de agentes de contraste del ultrasonido, al estar dentro de un fluido sufrirán distintas fuerzas. La fuerza que producirá el fluido sobre la burbuja dependerá de la posición de la burbuja. El flujo de las arterias es bastante complejo pero se ha simulado mediante el software CFD Fluent®. A parte de esta fuerza, también sufrirá una fuerza de flotabilidad y la fuerza debido al ultrasonido cuando la burbuja pase por una región donde el ultrasonido se encuentre aplicado.

Partiendo de las propiedades físicas de las burbujas, descritas en los trabajos estudiados, y las condiciones de operación se optimizan las ecuaciones físicas hasta definir un modelo implementable en Matlab® para su resolución.

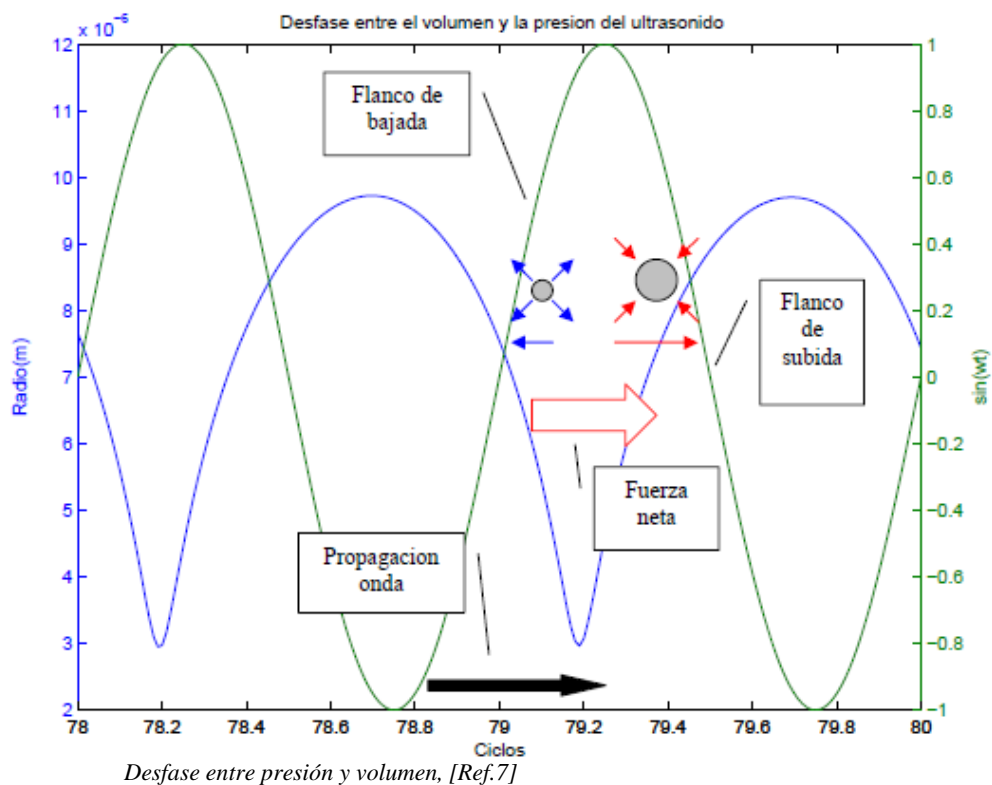
4.1 Formulación del problema

Una burbuja puede modelarse como una esfera inmersa en un campo de presiones consistente en una onda plana de longitud λ mucho más grande que el radio inicial de la burbuja R_0 . La fuerza de Bjerknes es la fuerza ejercida sobre la burbuja debido a esta onda.

Este campo de presión oscilatorio es simétrico de tal modo que el gradiente de presión producido por la onda, promediado en el tiempo, es cero. Lo que no es simétrico en cada ciclo es la variación del volumen de la burbuja, siendo ésta una causa de la aparición de la llamada fuerza de Bjerknes en la dirección de propagación del campo. El gradiente de presión en el que se encuentra cada punto del campo fluido depende de su posición y de su instante temporal y la burbuja reacciona contrayéndose con altas presiones y expandiéndose cuando la presión baja, aunque no lo hace en la misma proporción, como se explica a continuación.

En el flanco de subida de presión la burbuja se contrae pasando desde el punto de mínima presión y volumen grande al de máxima presión y volumen pequeño. Cuando la burbuja se esta contrayendo el fluido que está a su alrededor, debido a su inercia, no puede acompañar a la superficie de la burbuja a la misma velocidad y por tanto esta inercia reduce la sobrepresión producida por el ultrasonido en el líquido que se encuentra alrededor de la burbuja con respecto a la sobrepresión a la que se encuentra el fluido en un punto suficientemente alejado de la influencia de la burbuja. Al haber menos presión en la superficie del liquido que rodea a la burbuja, el volumen de la burbuja será mayor que el que cabría esperar si la presión fuese la impuesta por el ultrasonido en el infinito.

En el flanco de bajada ocurre justo lo opuesto. La burbuja se expande y el líquido en la superficie de la burbuja supone un obstáculo debido a la inercia del fluido. Se produce una mayor sobrepresión en el líquido que rodea a la burbuja si se compara con lo impuesto por el ultrasonido. En este caso, el volumen alcanzado será menor.



Esta diferencia de simetría entre volúmenes y presiones genera una fuerza neta de empuje en la burbuja, pero la tensión superficial grande que tienen las microburbujas a estudiar, por la capa liposa que las recubre, hace despreciable esta componente frente a otro fenómeno: el desfase entre presión y volumen. Las propiedades del gas y de la cubierta que forman la burbuja, junto con las viscosidades del medio y las disipaciones en todo el proceso, definen una frecuencia característica de resonancia en la variación de su radio. La onda incidente tiene una frecuencia definida por el emisor del ultrasonido pero la burbuja llega a un equilibrio con la onda con un determinado desfase debido a sus propiedades dinámicas. Este fenómeno también conlleva la existencia de frecuencias de resonancias que maximizan el volumen de la burbuja y explican la diferente reacción cuantitativa de las burbujas frente a la variación de la frecuencia de irradiación. Como

caso eventual, con determinados rangos de frecuencias, y por tanto desfases de equilibrio, se llega a producir fuerzas de sentido contrario al producido en el rango convencional.

La fuerza de Bjerknes vendrá dada por la fuerza de presión que se produce sobre la superficie de la burbuja, es decir, analíticamente se define por el promedio temporal del producto de gradiente de presión y volumen:

$$F_B = -\frac{1}{T} \cdot \int_0^T \nabla P(x, t) V_b(t) dt ,$$

siendo $P(x, t) = P_l(\vec{x}) + A \cdot \sin(\vec{k} \cdot \vec{x} - \omega \cdot t)$ la onda de presión, T su periodo, y $V_b(t)$ el volumen instantáneo de la burbuja; \vec{x} es el vector de posición de la burbuja y $\vec{k} = \frac{\omega \cdot R_0}{c} \cdot \vec{n}$, donde \vec{n} es vector director de la onda acústica. Además $P_l(\vec{x}) \approx P_0$ que es la presión hidrostática de referencia.

La variación del volumen está definida por la variación del radio de la burbuja, puesto que partimos de la hipótesis de que la burbuja mantiene su forma esférica en todo momento. Dicha suposición es más correcta cuanto mayor sea la tensión superficial de la burbuja puesto que la mínima energía superficial en la burbuja se consigue con una forma esférica y ésta depende de la tensión superficial. La tensión superficial provocada por la cubierta liposa es mucho mayor que la de una burbuja libre en el fluido e incluso en ésta, históricamente, se trabaja bajo esta hipótesis con buen resultado.

El modelo de Dayton et al. basado en la ecuación Rayleigh-Plesset [Ref. 1] describe el radio y la translación de una burbuja bajo una excitación de ultrasonidos de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \rho_l \cdot \left(R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 \right) = & \left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} + \frac{2\chi}{R_0} \right) \left(\frac{R_0^3 - R_0^3 \left(\frac{b}{V_m} \right)}{R^3 - R_0^3 \left(\frac{b}{V_m} \right)} \right)^\gamma + \\ & + \frac{R}{c} \frac{d}{dt} p(R, t) - \frac{4\mu\dot{R}}{R} - \frac{2\sigma}{R} - \frac{2\chi}{R} \left(\frac{R_0}{R} \right)^2 - \\ & - 12\mu_{sh} \partial_{sh} \frac{\dot{R}}{R(R - \partial_{sh})} - (P_l + P_{driv}(t)), \end{aligned} \quad (1)$$

$$\text{donde } p(R, t) = \left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} + \frac{2\chi}{R_0} \right) \left(\frac{R_0^3 - R_0^3 \left(\frac{b}{V_m} \right)}{R^3 - R_0^3 \left(\frac{b}{V_m} \right)} \right)^\gamma - \frac{2\sigma}{R} - \frac{2\chi}{R} \left(\frac{R_0}{R} \right)^2. \quad (2)$$

$b \rightarrow$ constante de van der Waals
 $c \rightarrow$ Velocidad del sonido
 $\partial_{sh} \rightarrow$ Espesor capa liposa
 $g \rightarrow$ Aceleración gravedad
 $\gamma \rightarrow$ constante politrópica del gas
 $p(R,t) \rightarrow$ Presión junto la burbuja
 $P_l \rightarrow$ Presión en líquido
 $P_0 \rightarrow$ Presión hidrostática
 $\rho_l \rightarrow$ Densidad líquido
 $\rho_g \rightarrow$ Densidad burbuja
 $R \rightarrow$ Radio instantáneo de la burbuja
 $R_0 \rightarrow$ Radio inicial de la burbuja
 $\sigma \rightarrow$ Tensión superficial de la interfase
 $t \rightarrow$ Tiempo
 $\vec{u} \rightarrow$ Velocidad líquido
 $\vec{v} \rightarrow$ Velocidad burbuja
 $\mu \rightarrow$ Viscosidad medio
 $\mu_{sh} \rightarrow$ Viscosidad cubierta liposa
 $V_b \rightarrow$ Volumen burbuja
 $V_m \rightarrow$ Constante volumen molar universal
 $\omega \rightarrow$ Frecuencia angular
 $\vec{x} \rightarrow$ Vector posición
 $\chi \rightarrow$ Módulo elasticidad capa liposa
 $\nu \rightarrow$ Viscosidad cinemática
 $Ar \rightarrow$ Área sección de la burbuja

Los primeros términos a la derecha de la ecuación (1) describen la presión del gas en el interior de la burbuja considerando la corrección de gas de Van der Waals. El término $-\frac{4\mu\dot{R}}{R}$ es la fuerza viscosa del líquido que rodea a la burbuja, y las fuerzas superficiales y pérdidas viscosas en la cubierta se incluyen con los términos $-\frac{2\sigma}{R} - \frac{2\chi}{R} \left(\frac{R_0}{R}\right)^2 - 12\mu_{sh}\partial_{sh} \frac{\dot{R}}{R(R-\partial_{sh})}$. La presión inducida por el emisor de ultrasonidos $P_{driv}(t)$ completa la ecuación.

$$\begin{aligned}
 \rho_b V_b \frac{d\vec{v}}{dt} = & -V_b \cdot \nabla P + \\
 & + \frac{1}{2} \rho_l |u_r| \vec{u}_r \cdot Ar \cdot \frac{24}{2R|\vec{u}_r|} \cdot \left(1 + 0.197 \left(\frac{2R|\vec{u}_r|}{\nu} \right)^{0.63} + 2.610^{-4} \left(\frac{2R|\vec{u}_r|}{\nu} \right)^{1.38} \right) + \\
 & + \frac{1}{2} \rho_l \frac{d}{dt} (V_b(\vec{u}_r)) + V_b (\rho_l - \rho_b) \cdot \vec{g} - [efecto pared]
 \end{aligned} \tag{3}$$

$$\rho_l \frac{d\vec{u}}{dt} = -\nabla \cdot \vec{P}_{driv} \quad (4)$$

donde $u_r = u - v$

La ecuación (3) expone que el producto masa por aceleración de la burbuja se identifica con varios términos. Uno debido a la radiación sónica, otro debido a la fuerza viscosa de arrastre, con coeficientes empíricos para burbujas de aire, otro debido a las fuerzas inerciales, y los dos últimos debidos a la flotabilidad y un efecto de rozamiento con la pared que no consideramos en este estudio.

El efecto de la pared sobre la burbuja está en pleno estudio por la comunidad científica. En la pared, factores como el reflejo de la onda, la fuerza de Saffman debida a la elevada cortadura, el rozamiento de burbuja-conducto, o la complejidad del flujo, no se han modelado satisfactoriamente. Por tanto, los resultados obtenidos no tendrán validez en las cercanías a la pared pero siguen manteniendo un primer grado de aproximación en la descripción general del movimiento de las microburbujas en fluidos.

4.2 Adimensionalización

Antes de simplificar las ecuaciones que rigen el movimiento de las burbujas vamos a adimensionalizarlas para su mejor manejo e interpretación.

Se toma como radio característico el inicial antes de la radiación ultrasónica R_0 , como tiempo característico se toma la frecuencia angular de la onda ω y la masa se adimensionaliza con la densidad del líquido. Por tanto las variables adimensionales quedan así:

$$\vec{X} = \vec{x} / R_0 ; \quad a = R / R_0 ; \quad \tau = \omega \cdot t$$

Partiendo de la ecuación (1) y teniendo en cuenta que despreciaremos el modelo de gas de Van der Waals:

$$\begin{aligned} & \frac{d}{d\tau} \left(\left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} + \frac{2\chi}{R_0} \right) \frac{R_0^3 - R_0^3 \left(\frac{b}{V_m} \right)}{R^3 - R_0^3 \left(\frac{b}{V_m} \right)} - \frac{2\sigma}{R} - \frac{2\chi}{R} \left(\frac{R_0}{R} \right)^2 \right) \cong \\ & \cong \frac{d}{d\tau} \left(\left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} + \frac{2\chi}{R_0} \right) \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} - \frac{2\sigma}{R} - \frac{2\chi}{R} \left(\frac{R_0}{R} \right)^2 \right) = \\ & = -3\gamma \cdot \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} \cdot \left(\frac{\dot{R}}{R} \right) \cdot \left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} + \frac{2\chi}{R_0} \right) + \frac{2\sigma}{R} \cdot \left(\frac{\dot{R}}{R} \right) + 3 \cdot \frac{2\chi}{R} \cdot \left(\frac{R_0}{R} \right)^2 \cdot \left(\frac{\dot{R}}{R} \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
(1) \longrightarrow \rho_l \left(R\ddot{R} + \frac{3}{2}\dot{R}^2 \right) &= \left(P_0 + \frac{2\sigma}{R_0} + \frac{2\chi}{R_0} \right) \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3\gamma} \left(1 - 3\gamma \frac{\dot{R}}{c} \right) - \frac{2\sigma}{R} \left(1 - \frac{\dot{R}}{c} \right) \\
&\quad - \frac{2\chi}{R} \left(\frac{R_0}{R} \right)^2 \left(1 - 3\gamma \frac{\dot{R}}{c} \right) - \frac{4\mu\dot{R}}{R} - 12\mu_{sh}\partial_{sh} \frac{\dot{R}}{R \cdot (R - \partial_{sh})} - \left(P_0 + A \sin(\vec{k}\vec{x} - \omega t) \right)
\end{aligned}$$

Dividiendo los términos por $\rho_l \cdot R_0^2 \cdot \omega^4$ obtenemos:

$$\begin{aligned}
\longrightarrow \left(a\ddot{a} + \frac{3}{2}\dot{a}^2 \right) &= \left(\frac{P_0}{\rho_l \cdot R_0^2 \cdot \omega^2} + \frac{2\sigma}{\rho_l \cdot R_0^3 \cdot \omega^2} + \frac{2\chi}{\rho_l \cdot R_0^3 \cdot \omega^2} \right) \cdot a^{-3\gamma} \cdot \left(1 - 3\gamma \frac{R_0\omega}{c} \cdot \dot{a} \right) - \\
&\quad - \frac{2\sigma}{\rho_l \cdot R_0^3 \cdot \omega^2} \cdot a^{-1} \cdot \left(1 - \frac{R_0\omega}{c} \cdot \dot{a} \right) - \frac{2\chi}{\rho_l \cdot R_0^3 \cdot \omega^2} \cdot a^{-3} \cdot \left(1 - 3\gamma \frac{R_0\omega}{c} \cdot \dot{a} \right) - \\
&\quad - \frac{4\mu}{\rho_l \cdot R_0^2 \cdot \omega} \cdot \frac{\dot{a}}{a} - \frac{12\mu_{sh}}{\rho_l \cdot R_0^2 \cdot \omega} \cdot \frac{\partial_{sh}}{R_0} \cdot \frac{\dot{a}}{a \cdot \left(a - \frac{\partial_{sh}}{R_0} \right)} - \\
&\quad - \left(\frac{P_0}{\rho_l \cdot R_0^2 \cdot \omega^2} + \frac{A}{\rho_l \cdot R_0^2 \cdot \omega^2} \sin\left(\frac{R_0\omega}{c} \cdot \vec{n} \cdot \vec{X} - \tau\right) \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
a \cdot \ddot{a} + \frac{3}{2}\dot{a}^2 &= \left(\Pi_0 + \frac{1}{We_\sigma} + \frac{1}{We_{sh}} \right) \cdot a^{-3\gamma} \cdot (1 - 3\gamma \cdot M \cdot \dot{a}) - \frac{(1 - M \cdot \dot{a})}{We_\sigma} \cdot a^{-1} - \\
&\quad - \frac{(1 - 3M \cdot \dot{a})}{We_{sh}} \cdot a^{-3} - \frac{1}{Re_\omega} \cdot \frac{\dot{a}}{a} - \frac{\partial}{(a - \partial)} \cdot \frac{\dot{a}}{a} \cdot \frac{1}{Re_{sh}} - \left(\Pi_0 + \varepsilon \cdot \sin(M \cdot \vec{n} \cdot \vec{X} - \tau) \right)
\end{aligned}$$

(5)

con parámetros adimensionales :

- $\Pi_0 = \frac{P_0}{\rho_l R_0^2 \omega^2}$ Presión estática adimensional del fluido;
- $We_\sigma = \frac{\rho_l R_0^3 \omega^2}{2\sigma}$ número de Weber referido a la tensión superficial;
- $We_{sh} = \frac{\rho_l R_0^3 \omega^2}{2\chi}$ número de Weber referido a la elasticidad;
- $M = \frac{R_0 \omega}{c}$ número de Mach respecto velocidad angular de la onda;
- $Re_w = \frac{\rho_l R_0^2 \omega}{4\mu}$ número de Reynolds basado en la viscosidad del fluido exterior;
- $Re_{sh} = \frac{\rho_l R_0^2 \omega}{12\mu_{sh}}$ número de Reynolds basado en la disipación de energía debido a la compresibilidad de la cubierta liposa;
- $\varepsilon = \frac{A}{\rho_l R_0^2 \omega^2}$ presión adimensional de la onda acústica;
- $\delta = \frac{\partial_{sh}}{R_0}$ espesor adimensional de la cubierta de lípidos.

Se puede hacer un desarrollo similar para la ecuación del desplazamiento de la burbuja y de la velocidad del líquido debido a la onda acústica:

$$\frac{d}{dt}(V_b(\vec{u} - \vec{v})) = \frac{dV_b}{dt} \cdot (\vec{u} - \vec{v}) + V_b \cdot \frac{d}{dt}(\vec{u} - \vec{v}) = 4\pi \cdot R^2 \cdot \dot{R} \cdot (\vec{u} - \vec{v}) + \frac{4}{3}\pi \cdot R^3 \cdot \left(\frac{d\vec{u}}{dt} - \frac{d\vec{v}}{dt}\right)$$

$$\frac{d\vec{u}}{dt} = 0, \text{ por considerarse flujo estacionario en las arterias.}$$

$$\text{además } \vec{U} = \frac{\vec{u}}{R_0 \omega}; \quad \vec{V} = \frac{\vec{v}}{R_0 \omega}$$

$$(3) \longrightarrow \left(\rho_b + \frac{1}{2} \cdot \rho_l\right) \cdot \frac{d\vec{V}}{d\tau} = -\frac{1}{R_0^2 \cdot \omega^2} \cdot \tilde{\nabla}(P_l) - \frac{A}{R_0^2 \cdot \omega^2} \cdot \frac{\omega \cdot R_0}{c} \cdot \vec{n} \cdot \cos(M \cdot \vec{n} \cdot \vec{X} - \tau) +$$

$$+ \frac{3}{2} \rho_l \cdot \frac{\dot{a}}{a} \cdot (\vec{U} - \vec{V}) + \frac{9}{2} \cdot \frac{\mu}{R_0^2 \cdot \omega} \cdot \frac{1}{a^2} \cdot (\vec{U} - \vec{V}) + (\rho_l - \rho_g) \cdot \frac{g}{R_0 \cdot \omega^2}$$

$$\longrightarrow \frac{d\vec{V}}{d\tau} = -\frac{\rho_l}{\left(\rho_b + \frac{1}{2} \cdot \rho_l\right)} \cdot \Pi_0 \cdot \tilde{\nabla}\left(\frac{P_l}{P_0}\right) - \frac{\rho_l}{\left(\rho_b + \frac{1}{2} \cdot \rho_l\right)} \cdot \varepsilon \cdot M \cdot \vec{n} \cdot \cos(M \cdot \vec{n} \cdot \vec{X} - \tau) +$$

$$+ \frac{\rho_l}{\left(\rho_b + \frac{1}{2} \cdot \rho_l\right)} \cdot \frac{3}{2} \cdot \frac{\dot{a}}{a} \cdot (\vec{U} - \vec{V}) + \frac{\rho_l}{\left(\rho_b + \frac{1}{2} \cdot \rho_l\right)} \cdot \frac{9}{8} \cdot \frac{1}{Re_\omega} \cdot \frac{1}{a^2} \cdot (\vec{U} - \vec{V}) + \frac{(\rho_l - \rho_g)}{\left(\rho_b + \frac{1}{2} \cdot \rho_l\right)} \cdot \frac{g}{R_0 \omega^2} \quad (6)$$

$$(4) \longrightarrow \rho_l \cdot \omega^2 \cdot R_0 \frac{d\bar{U}'}{d\tau} = -A \cdot \frac{\omega}{c} \cdot \vec{n} \cdot \text{Cos} \left(\frac{\omega}{c} \cdot \vec{n} \cdot R_0 \cdot \vec{X} - \tau \right)$$

$$\longrightarrow \frac{d\bar{U}'}{d\tau} = -\varepsilon \cdot M \cdot \vec{n} \cdot \text{Cos} (M \cdot \vec{n} \cdot \vec{X} - \tau) \quad (7)$$

4.3 Simplificaciones

La adimensionalización de las ecuaciones que rigen el movimiento de las microburbujas permite la implementación más sencilla en un programa numérico para su resolución. El estudio no pretende ser más que una primera aproximación a la descripción del movimiento de las microburbujas y hay simplificaciones que no varían este propósito. Algunas de ellas ya se han ido introduciendo y justificando a medida que se han manejado las ecuaciones de Dayton [Ref. 1]. Aquí se recopilan las hipótesis del estudio y se desarrollan simplificaciones más drásticas.

4.3.1 Hipótesis

Las simplificaciones llevadas a cabo en este estudio se fundamentan en varias hipótesis:

- Presión arterial constante.

La sístole y diástole del corazón provocan una variación de presión que se atenúa con la distancia de éste a la zona de estudio y gracias a las características del sistema circulatorio cerebral pudiéndose despreciar en la bifurcaciones de la zona de estudio.

- Burbuja siempre esférica: $V_b = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot R^3$.

El poco tamaño de la burbuja unido a una tensión superficial elevada por la cubierta liposa hacen despreciable la deformación de la forma de la burbuja, que por tanto solo sufrirá variaciones de radio.

- Gas de la burbuja ideal.

No se considera la corrección de Van der Waals puesto que, aunque sería más precisa, no aporta relevancia en la física del problema.

- Coeficientes viscosos empíricos despreciables.

Dayton et al. [Ref. 1] utiliza coeficientes empíricos que modelizan el problema, puesto que Re_ω aunque es pequeño no es nulo. Sin embargo da

por hecho que el campo fluido es estacionario, lo cual sería una suposición correcta si el tiempo característico de oscilación de la burbuja fuera mucho mayor que la difusión viscosa.

$$\frac{t_{oscilación}}{t_{difusión\ viscosa}} = \frac{1/\omega}{R_0^2/\nu} = \frac{\nu}{R_0^2\omega} = \frac{1}{Re_w}$$

La inversa del Reynolds es mayor que la unidad pero no mucho mayor por lo que se necesitarían más correcciones igual de importantes que las descritas por Dayton. Ante la imposibilidad de un modelado correcto se desprecian las correcciones como primera aproximación.

El hecho de que el término de viscosidad no tenga gran peso en la ecuación también justifica que las correcciones puedan no considerarse.

- Efecto de la pared no se tiene en cuenta.

No hay ningún modelo satisfactorio para describir el comportamiento de las burbujas en las cercanías de una pared. El rebote de la onda acústica, las fuerzas de rozamiento, la fuerza de Saffman influyen de forma compleja.

- Flujo estacionario. $\frac{d\vec{u}}{dt} = 0$

Al considerarse presión arterial constante no hay variación en la velocidad del flujo, que quedará determinada sin tener en cuenta la posible influencia de la burbuja sobre el flujo. El estudio, por tanto, solo tiene en cuenta la influencia del fluido en la burbuja pero no a la inversa.

- Se asume que hay dos tiempos característicos:

$t_1 \propto 1/\omega$; $t_2 = t_2 \cdot \hat{\varepsilon}$ con $\hat{\varepsilon} \ll 1$ Cada tiempo se refiere al característico de su movimiento a través de la arteria y el que sufre en la escala del periodo de la onda acústica.

- Siguiendo una descomposición similar a la realizada para modelar el flujo turbulento, la velocidad del líquido se asume compuesta de un flujo estático más una componente acústica variable: $\vec{u} = \vec{u}_0(\vec{x}) + \vec{u}'(\vec{x}, t)$

Posteriormente se realizará un desarrollo promediado que simplificará las ecuaciones.

- De la misma forma, para las variables de la burbuja se asume:

$$V_b(t) = V_{b0} + V_b'(t_1); \quad \langle V_b' \rangle = 0 \quad \langle . \rangle = \frac{2\pi}{\omega} \int_0^{2\pi} (.) dt$$

$$\vec{v}(t) = \vec{v}_0(t_2) + \vec{v}'(t_1); \quad \langle \vec{v}' \rangle = 0$$

- Se desprecia el efecto de la gravedad y de flotabilidad en las burbujas.

4.3.2 Ecuaciones para tiempos largos

La ecuación (6) puede desarrollarse introduciendo la descomposición de velocidades y de variables de la burbuja enunciadas como hipótesis, además de despreciar el término de la gravedad.

$$\begin{aligned}
 (3), (6) \longrightarrow \rho_b \cdot \left(\frac{d\vec{V}'}{d\tau} + \frac{d\vec{V}_0}{d\tau} \right) = & -\rho_l \cdot \Pi_0 \cdot \tilde{\nabla} \left(\frac{P_l}{P_0} \right) - \rho_l \cdot \varepsilon \cdot \vec{M} \cdot \vec{n} \cdot \text{Cos}(\vec{M} \cdot \vec{n} \cdot \vec{X} - \tau) + \\
 & + \rho_l \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{a^3} \cdot \frac{d}{d\tau} (a^3 \cdot (\vec{U}_0 - \vec{V}_0)) + \rho_l \cdot \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{a^3} \cdot \frac{d}{d\tau} (a^3 \cdot (\vec{U}' - \vec{V}')) + \\
 & + \rho_l \cdot \frac{9}{8} \cdot \frac{1}{\text{Re}_\omega} \cdot \frac{1}{a^2} \cdot (\vec{U}_0 - \vec{V}_0) + \rho_l \cdot \frac{9}{8} \cdot \frac{1}{\text{Re}_\omega} \cdot \frac{1}{a^2} \cdot (\vec{U}' - \vec{V}')
 \end{aligned}$$

Si se promedia en el tiempo la ecuación se simplifica por la definición de la descomposición de velocidades que se ha llevado a cabo:

$$\begin{aligned}
 \frac{\langle \rho_b \cdot a^3 \rangle}{\rho_l} \cdot \frac{d\vec{V}_0}{d\tau} = & -\Pi_0 \cdot \langle a^3 \rangle \cdot \tilde{\nabla} \left(\frac{P_l}{P_0} \right) - \varepsilon \cdot \vec{M} \cdot \vec{n} \cdot \langle a^3 \cdot \text{Cos}(\vec{M} \cdot \vec{n} \cdot \vec{X} - \tau) \rangle + \\
 & + \frac{1}{2} \cdot \langle a^3 \rangle \cdot \frac{d}{d\tau} (\vec{U}_0 - \vec{V}_0) + \\
 & + \frac{9}{8} \cdot \frac{\langle a \rangle}{\text{Re}_\omega} \cdot (\vec{U}_0 - \vec{V}_0) + \frac{9}{8} \cdot \frac{1}{\text{Re}_\omega} \cdot (\langle a\vec{U}' \rangle - \langle a\vec{V}' \rangle)
 \end{aligned}$$

En la ecuación anterior se ha tenido en cuenta que:

$$\begin{aligned}
 \frac{d\vec{V}'}{d\tau} \text{ es despreciable frente: } \frac{d\vec{V}_0}{d\tau}, \\
 \frac{d}{d\tau} (a^3 \cdot (\vec{U}' - \vec{V}')) \text{ es despreciable frente: } \frac{d}{d\tau} (a^3 \cdot (\vec{U}_0 - \vec{V}_0)) \text{ y} \\
 \frac{d}{d\tau} (a^3 \cdot (\vec{U}_0 - \vec{V}_0)) \cong a^3 \cdot \frac{d}{d\tau} (\vec{U}_0 - \vec{V}_0).
 \end{aligned}$$

En los tres casos la simplificación se debe a que los términos a^3 , \vec{U}' y \vec{V}' tienen un tiempo característico de variación proporcional a $\frac{1}{\omega}$ y por tanto muy bajo respecto de su otra componente, que sufre movimientos comparados a la velocidad del fluido.

$$\left(\langle a^3 \rangle + 2 \cdot \frac{\langle \rho_b \cdot a^3 \rangle}{\rho_l} \right) \cdot \frac{d\vec{V}_0}{d\tau} = -2 \cdot \Pi_0 \cdot \langle a^3 \rangle \cdot \tilde{\nabla} \left(\frac{P_l}{P_0} \right) - 2 \cdot \varepsilon \cdot M \cdot \vec{n} \cdot \langle a^3 \cdot \cos(M \cdot \vec{n} \cdot \vec{X} - \tau) \rangle +$$

$$+ \langle a^3 \rangle \cdot \frac{d}{d\tau} (\vec{U}_0) + \frac{9}{4} \cdot \frac{\langle a \rangle}{\text{Re}_\omega} \cdot \left(\vec{U}_0 - \vec{V}_0 + \frac{\langle a \vec{U}' \rangle}{\langle a \rangle} - \frac{\langle a \vec{V}' \rangle}{\langle a \rangle} \right) \quad (9)$$

Esta ecuación describe el movimiento de la burbuja bajo la acción de una onda de ultrasonido. Su ventaja frente a la ecuación (3) y (6) está en que logra definir dicho movimiento en términos diferenciales dependientes de un tiempo característico mucho mayor de $\frac{1}{\omega}$, que es en el que se produce la fuerza de Bjerknes, y además tiene en cuenta los efectos que produce.

La implementación de esta ecuación conlleva un ahorro importantísimo en el gasto computacional al no requerir espacios temporales tan pequeños como para describir el fenómeno en la escala $\approx \frac{1}{\omega}$, de otra forma resultaría inviable abordar el problema. Sólo resta calcular un único caso para conseguir los promedios sacados a esa escala y utilizarlos en esta ecuación (9).

4.3.3 Ecuaciones para tiempos cortos

A partir de la ecuación (6) puede implementarse las ecuaciones de cantidad de movimiento y continuidad para tiempos cortos y conseguir los parámetros necesarios para utilizarlos en la ecuación (9). Para validar estos resultados se utilizará una linealización de las ecuaciones que sí tiene solución analítica.

La linealización parte de la ecuación (5), que describe la variación del radio de la burbuja y puede linealizarse despreciándose términos cuadráticos de la amplitud de oscilación acústica cuando $\varepsilon \ll 1$ de la siguiente forma:

$$a = 1 + \varepsilon \cdot r + O(\varepsilon^2)$$

$$(5) \longrightarrow (1 + \varepsilon \cdot r) \cdot \varepsilon \cdot \ddot{r} + \frac{3}{2} (\varepsilon \cdot \dot{r})^2 = \left(\Pi_0 + \frac{1}{We_\sigma} + \frac{1}{We_{sh}} \right) \cdot (1 + \varepsilon \cdot r)^{-3\gamma} \cdot (1 - 3\gamma \cdot M \cdot \varepsilon \cdot \dot{r}) -$$

$$- \frac{(1 - M \cdot \varepsilon \cdot \dot{r})}{We_\sigma} (1 + \varepsilon \cdot r)^{-1} - \frac{(1 - 3M \cdot \varepsilon \cdot \dot{r})}{We_{sh}} \cdot (1 + \varepsilon \cdot r)^{-3} - \frac{1}{\text{Re}_\omega} \cdot \frac{\varepsilon \cdot \dot{r}}{(1 + \varepsilon \cdot r)} -$$

$$- \frac{\partial}{\text{Re}_{sh}} \cdot \frac{\varepsilon \cdot \dot{r}}{(1 + \varepsilon \cdot r)(1 + \varepsilon \cdot r - \partial)} - (\Pi_0 + \varepsilon \cdot \sin(M \cdot \vec{n} \cdot \vec{X} - \tau))$$

$$\begin{aligned}
\varepsilon \cdot \ddot{r} + \varepsilon^2 \cdot r \cdot \ddot{r} + \frac{3}{2} \varepsilon^2 \cdot \dot{r}^2 = & \left(\Pi_0 + \frac{1}{We_\sigma} + \frac{1}{We_{sh}} \right) \cdot \frac{(1-3\gamma \cdot M \cdot \varepsilon \cdot \dot{r})(1-3\gamma \cdot \varepsilon \cdot r)}{(1+3\gamma \cdot \varepsilon \cdot r)(1-3\gamma \cdot \varepsilon \cdot r)} - \\
& - \frac{1}{We_\sigma} \frac{(1-M \cdot \varepsilon \cdot \dot{r})(1-\varepsilon \cdot r)}{(1+\varepsilon \cdot r)(1-\varepsilon \cdot r)} - \frac{1}{We_{sh}} \frac{(1-3M \cdot \varepsilon \cdot \dot{r})(1-3\varepsilon \cdot r)}{(1+3\varepsilon \cdot r)(1-3\varepsilon \cdot r)} - \\
& - \frac{1}{Re_\omega} \frac{\varepsilon \cdot \dot{r}(1-\varepsilon \cdot r)}{(1+\varepsilon \cdot r)(1-\varepsilon \cdot r)} \frac{\partial}{Re_{sh}} \cdot \frac{\varepsilon \cdot \dot{r}}{(1-\partial)+(2-\partial)\varepsilon \cdot r + \varepsilon^2 \cdot r^2} - \\
& - \left(\Pi_0 + \varepsilon \cdot \sin(M \cdot \vec{n} \cdot \vec{X} - \tau) \right)
\end{aligned}$$

Agrupando términos podemos llegar a:

$$\begin{aligned}
& \ddot{r} + \dot{r} \cdot \left[M \cdot \left(3\gamma \cdot \Pi_0 - \frac{3\gamma-1}{We_\sigma} + \frac{3(\gamma-1)}{We_{sh}} \right) + \frac{1}{Re_\omega} + \frac{\partial}{1-\partial} \frac{1}{Re_{sh}} \right] + \\
& + r \cdot \left[3\gamma \cdot \Pi_0 - \frac{3\gamma-1}{We_\sigma} + \frac{3(\gamma-1)}{We_{sh}} \right] = - \sin(M \cdot \vec{n} \cdot \vec{X} - \tau)
\end{aligned}$$

La solución de esta ecuación es:

$$r = \frac{-\sin\left(M \cdot \vec{n} \cdot \vec{X} - \tau - \arctg\left(\frac{\tilde{\mu}}{\tilde{\Omega}^2 - 1}\right)\right)}{\sqrt{(\tilde{\Omega}^2 - 1)^2 + \tilde{\mu}^2}}$$

donde

$$\begin{aligned}
\tilde{\Omega}^2 &= 3\gamma \cdot \Pi_0 - \frac{3\gamma-1}{We_\sigma} + \frac{3(\gamma-1)}{We_{sh}}, \\
\tilde{\mu} &= M \cdot \tilde{\Omega}^2 + \frac{1}{Re_\omega} + \frac{\partial}{1-\partial} \frac{1}{Re_{sh}}
\end{aligned}$$

$\tilde{\Omega}$ es la frecuencia angular de resonancia adimensionalizada. Si se irradia a esta frecuencia, la acción sobre la microburbuja debería ser máxima.

4.4 Implementación en Matlab®

El programa informático Matlab® permite simular el movimiento de una burbuja en un caso concreto, implementando la ecuación (9). Para conseguir los parámetros necesarios se utilizan datos reales de agua a 20 grados centígrados y aire junto con la estructura definida con Gambit® y Fluent®.

Se llevará a cabo dos simulaciones. La primera corresponde al movimiento de burbujas en un fluido libre estático, basado en la solución de las ecuaciones (5), (6), y (7). Se validará con él el modelo desarrollado para pequeñas oscilaciones y se obtendrán los parámetros promediados que se utilizarán en la segunda simulación. En esta segunda simulación se implementará la ecuación (9) para obtener el movimiento de la burbuja en el flujo simulado con Fluent® y observar su efecto.

4.4.1 Simulación en flujo estacionario

Las ecuaciones (5), (6) y (7) que describen el problema se han desarrollado con Matlab® utilizando datos reales.

Los valores de algunos términos han permitido simplificaciones adicionales. La pequeña amplitud de la señal acústica (3MPa) harán comparable los resultados con el modelo de pequeña señal puesto que el fluido trabaja a presión atmosférica.

$$\frac{A}{P_0} = \frac{3000 Pa}{101325 Pa} \ll 1$$

Además los términos donde interviene We_{sh} son despreciables frente a otros, y conlleva que:

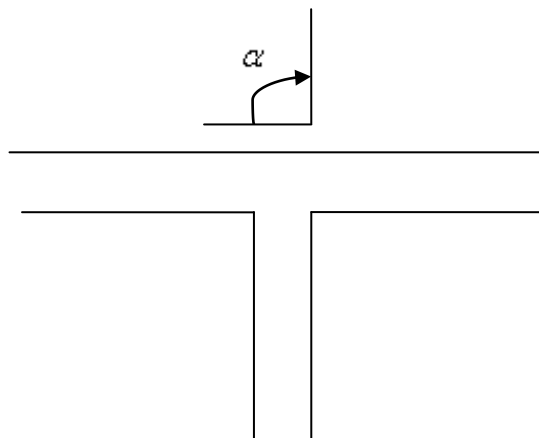
$$\tilde{\Omega}^2 = 3\gamma \cdot \Pi_0 - \frac{3\gamma - 1}{We_\sigma} + \frac{3(\gamma - 1)}{We_{sh}} \approx 3\gamma \cdot \Pi_0 - \frac{3\gamma - 1}{We_\sigma}$$

Se va a someter a la burbuja a una radiación a frecuencia de resonancia por lo que únicamente será necesario introducir como datos de entrada el radio inicial de la burbuja y un ángulo α que defina la orientación de propagación de la onda.

Con α quedará definido el vector \vec{n} de la siguiente forma:

$$\vec{n} = \cos\left(\alpha \cdot \frac{\pi}{180}\right) \vec{i} - \sin\left(\alpha \cdot \frac{\pi}{180}\right) \vec{j} + 0 \cdot \vec{k}$$

$\alpha = 90$ quiere decir que la onda incide de forma perpendicular a la arteria, con sentido de propagación de arriba a abajo:



4.4.2 Simulación en flujo arterial

En el Anexo3 se encuentra desarrollado la implementación en lenguaje Matlab® de la ecuación (9).

Como variables de entrada se coge la altura de inicio de la burbuja en la arteria junto con el ángulo alfa que define la propagación de la onda acústica. El radio de la burbuja se mantendrá en las 2 micras, para que los resultados de la simulación anterior puedan extrapolarse a los datos utilizados en la ecuación (9).

Comparando el término de la fuerza de Bjerknes con el que cuantifica la variación de presión en el conducto podemos deducir que este último término es despreciable. El gradiente de la presión acústica es proporcional a A/λ y el gradiente de presión debido al flujo en el conducto es de orden comparable a $\frac{\rho_l \cdot u^2}{D/R_0}$ puesto que el fluido opera a

Reynolds bajo. La comparativa de los dos términos desvela que la influencia de la pérdida de carga es más de mil millones de veces menor que la influencia de la fuerza de Bjerknes, y por tanto despreciable su efecto.

$$\left(\frac{A/\lambda}{\frac{\rho_l \cdot u^2}{D/R_0}} \right) = \frac{A\omega D}{c\rho_l u^2 R_0} = \frac{3000 \cdot 35 \cdot 10^6 \cdot 5 \cdot 10^{-3}}{1000 \cdot 1500 \cdot \frac{50^2 \cdot 0.001^2}{(4.2 \cdot 10^{-3})^2 \cdot 1000^2} \cdot 2.1 \cdot 10^{-3}} = 1.176 \cdot 10^9$$

Al trabajar con un campo fluido estacionario el término de variación de la velocidad del líquido es idénticamente nulo.

De la simulación en tiempos cortos se calculan los datos de promedios y el término de velocidad del fluido se obtiene de la simulación en Fluent® por lo que sólo resta la implantación en Matlab® de la ecuación (9) aplicada al caso de estudio:

$$\left(\langle a^3 \rangle + 2 \cdot \frac{\langle \rho_b \cdot a^3 \rangle}{\rho_l} \right) \cdot \frac{d\bar{V}_0}{d\tau} = -2 \cdot \varepsilon \cdot M \cdot \bar{n} \cdot \langle a^3 \cdot \cos(M \cdot \bar{n} \cdot \bar{X} - \tau) \rangle +$$

$$+ \frac{9}{4} \cdot \frac{\langle a \rangle}{\text{Re}_\omega} \cdot \left(\bar{U}_0 - \bar{V}_0 + \frac{\langle a \bar{U}' \rangle}{\langle a \rangle} - \frac{\langle a \bar{V}' \rangle}{\langle a \rangle} \right) \quad (10)$$

Capítulo 5

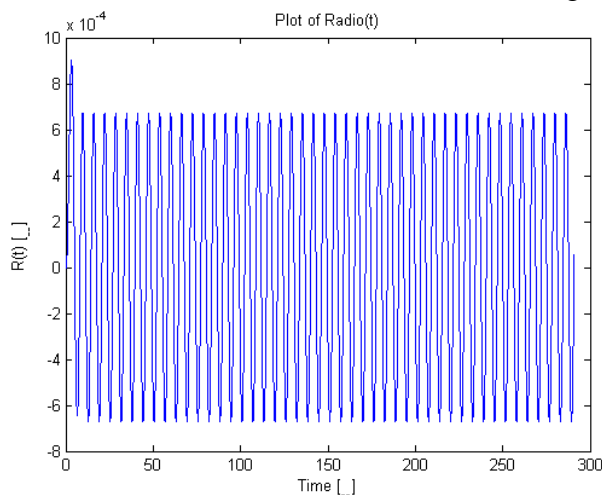
Resultados

Desarrollado el problema, solo queda aplicarlo al estudio concreto de la bifurcación diseñada con Gambit. Se ha conseguido que la ecuación (9) represente la dinámica del problema de forma simple pero consistente, únicamente aplicando las hipótesis de descomposición de variables por componentes con tiempos característicos dispares por lo que es muy general. El objetivo de implementar la resolución de la ecuación (10), ya con datos concretos y características concretas desarrolladas en los anteriores apartados, se alcanza después de simular el efecto de la fuerza de Bjerknes en tiempos cortos.

5.1 Resultados de la simulación en tiempos cortos

Para esta primera simulación se ha utilizado únicamente $\alpha = 90^\circ$ y un radio inicial de dos micras. Los parámetros que obtengamos en el vector referente al eje -Y serán los apropiados para utilizar en la simulación en tiempos largos, puesto que $\alpha=90^\circ$ significa que se insona en sentido -Y.

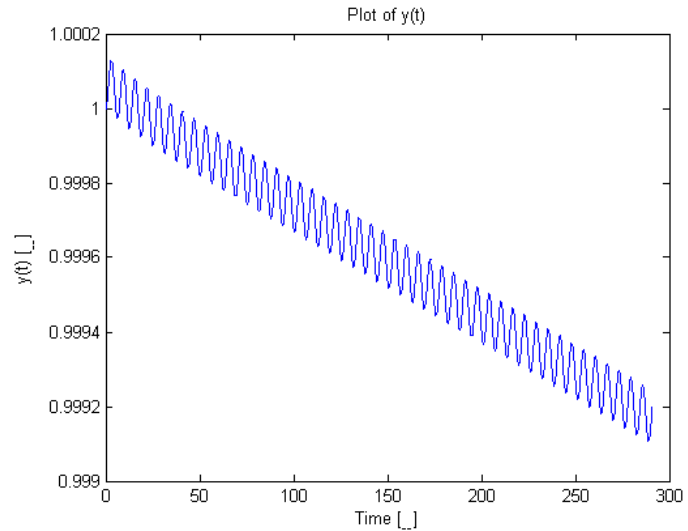
El resultado de la simulación es el siguiente:



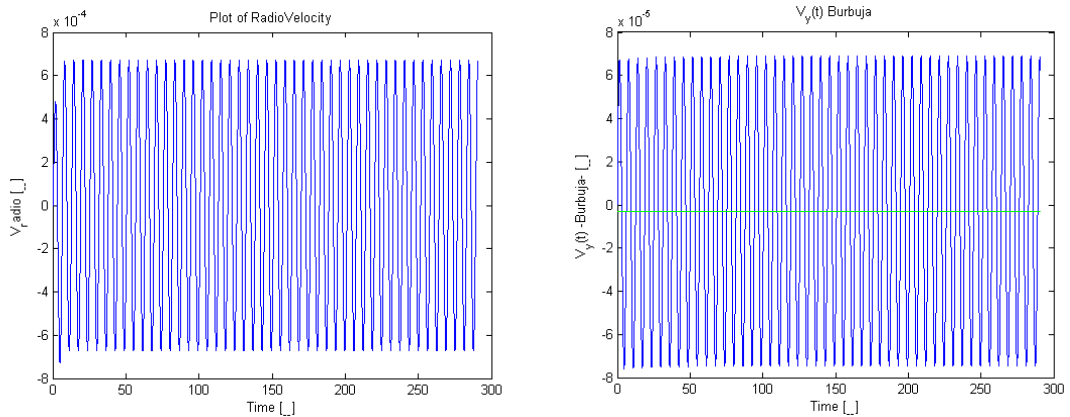
← La gráfica representa el radio adimensional menos uno, por eso la forma resultante está centrada en cero. Al cabo de poco tiempo de iteración ya se consigue una estabilidad. La burbuja sigue una variación sinusoidal a la misma frecuencia que la de insonación.

El desplazamiento de la burbuja sobre el eje Y sigue una trayectoria descendente, como era de esperar. Es destacable que se observe claramente el movimiento descendente general sobre un movimiento oscilante con tiempo característico mucho menor, como se predecía.

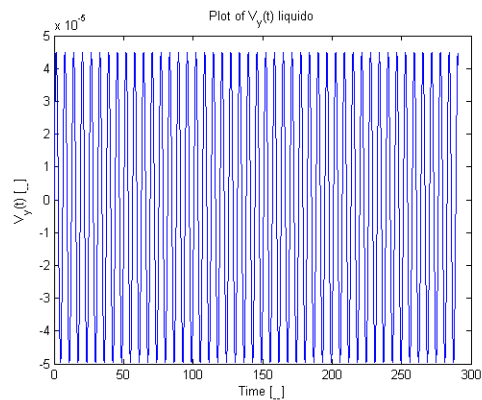
→



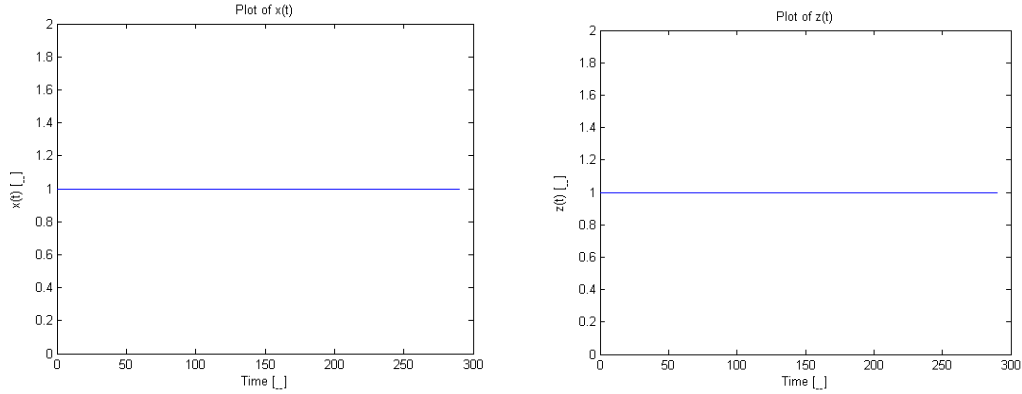
A modo informativo también se muestra la velocidad de fluctuación del radio y posición. La velocidad de la burbuja tiene un promedio no nulo que es lo que proporciona un movimiento neto descendente, y que está representado con la línea verde. Esta velocidad tiene un valor de -2.8119×10^{-6} [adimensional].



Además la ecuación (7) predice que el líquido fluctúa al paso de la onda acústica, pese a estar en reposo en términos absolutos:



Los otros términos calculados para el desplazamiento en eje X y eje Z muestran que el movimiento es nulo, como es de esperar puesto que la radiación se ha realizado únicamente con componente Y descendente: $\vec{n}=0\cdot\vec{i}-1\cdot\vec{j}+0\cdot\vec{k}$ Tanto la posición X como la Y y Z comienzan en 1 porque ésta fue la condición inicial impuesta.



Para la correcta interpretación de las gráficas hay que tener en cuenta que todas las variables son adimensionales. Para la burbuja utilizada la frecuencia angular de resonancia tiene como valor 35,846 MHz y es la que se ha usado en las adimensionalizaciones. Así la velocidad alcanzada de -2.8119 [] = -0,20159 mm/s.

De cara a la aplicación de la segunda simulación, se recogerán los siguientes promedios:

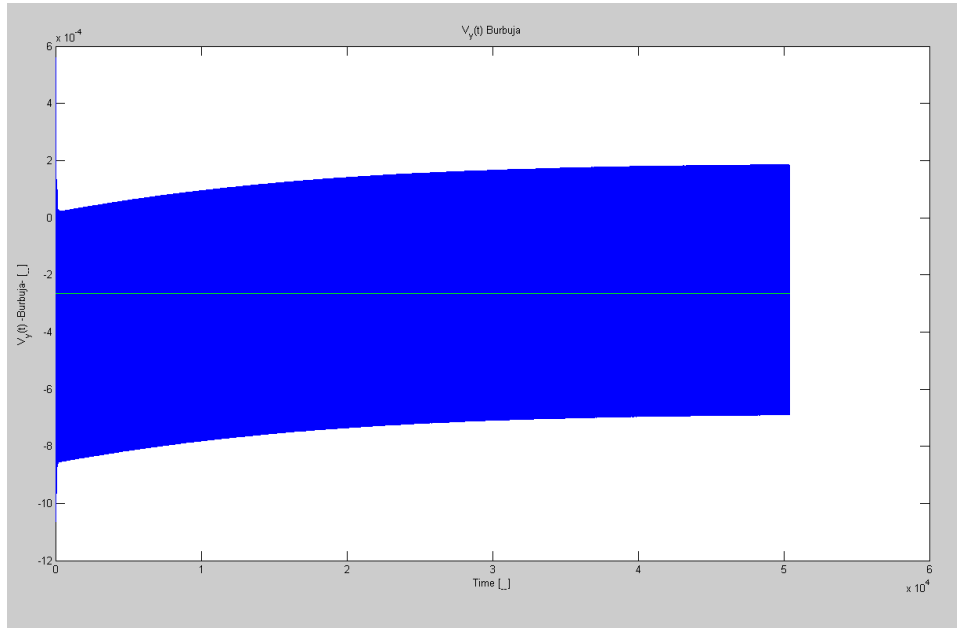
- $\langle \rho_b \cdot a^3 \rangle$. Es proporcional al peso de la burbuja, que se mantiene constante en todo momento, luego:

$$\langle \rho_b \cdot a^3 \rangle = \frac{\partial_{sh} \cdot 4\pi \cdot R_0^2 \cdot \rho_{sh} + \rho_{binicial} \cdot \frac{4}{3}\pi \cdot R_0^3}{\frac{4}{3}\pi \cdot R_0^3} = 156,6773$$

- $\langle a^3 \rangle = 1 + 2.2045e-6$
- $\langle a^3 \cdot \cos(M \cdot \vec{n} \cdot \vec{X} - \tau) \rangle = -1.3309e-3$
- $\langle a \rangle = 1 + 5.09821e-7$
- $\langle a \vec{V}' \rangle = -7.9711216e-9 \cdot \vec{n}$
- $\langle a \vec{U}' \rangle = -4.9944836e-9 \cdot \vec{n}$

Validación:

Para dar validez a esta simulación se ha comparado con estimaciones realizadas con otras condiciones más sencillas. Se esperan unos 5 mm/s en la velocidad de una burbuja de 5 micras, cuando no hay capa liposa, se irradia con una frecuencia $f = 0.76$ MHz y la amplitud de la onda es de $A=10$ MPa. Reproduciendo las mismas condiciones se obtiene una velocidad final de valor $-2.8e-4$ [] :



Como $2.8e-4$ [] = 6.3mm/s se puede afirmar que la simulación tiene validez contrastada.

Además en pequeña señal la amplitud de la oscilación del radio debe ser

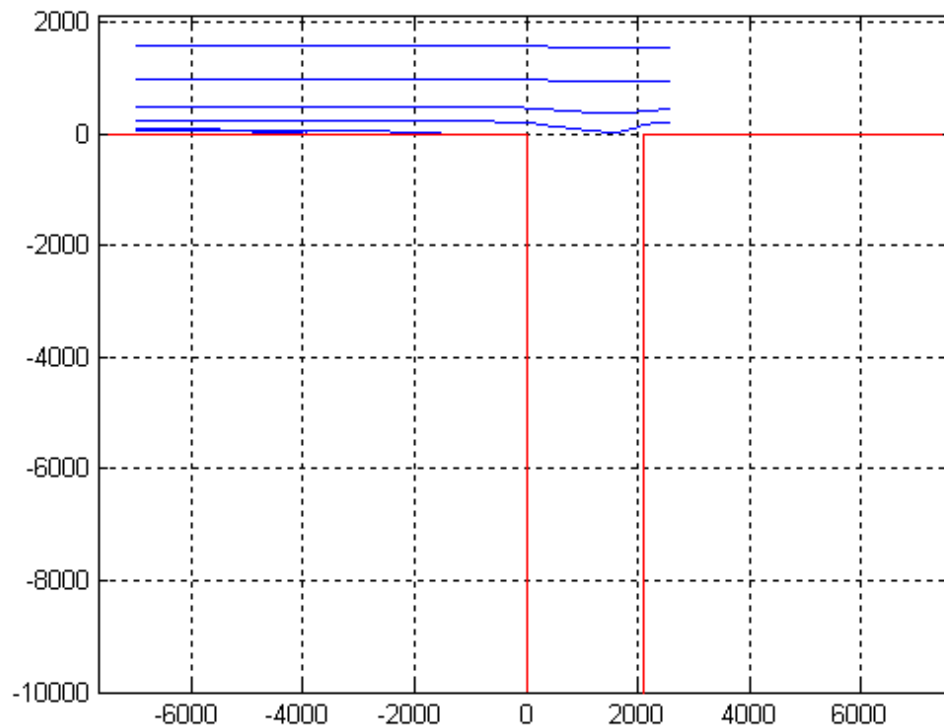
$$\text{Amplitud} : \frac{\varepsilon}{\sqrt{(\tilde{\Omega}^2 - 1)^2 + \tilde{\mu}^2}} = 6.9598e-4$$
 [], que coincide con la amplitud mostrada en la gráfica de la variación de radio. Luego se corresponde también con lo predicho teóricamente por esta simplificación.

5.2 Resultados de la simulación en tiempos largos

Con esta simulación se obtiene la trayectoria que seguiría una burbuja en el campo fluido a estudio. Se pretende observar el comportamiento de varias burbujas al introducirse en el campo fluido desde diferentes posiciones. Más concretamente el estudio se centra en varias burbujas introducidas a diferentes alturas desde la línea media vertical, pero el programa desarrollado en Matlab permite cualquier posición inicial en

las tres dimensiones espaciales. El parámetro de entrada alpha también permite su variación.

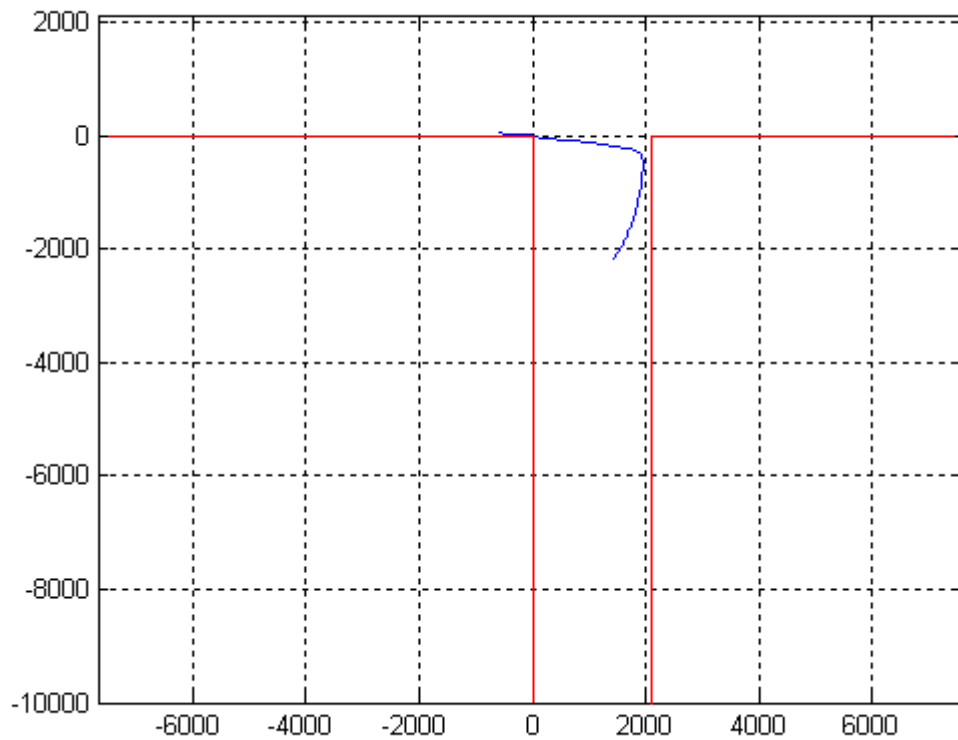
La trayectoria de las burbujas se ve altamente influenciadas por las líneas de corriente del campo fluido. Las burbujas siguen diferentes trayectorias según su posición de partida como puede verse en la gráfica siguiente.



Las líneas azules representan las trayectorias de varias burbujas que tenían por posición inicial coordenadas de diferentes alturas en el plano medio. La línea roja representa las paredes de la arteria.

A penas es apreciable la influencia de la fuerza de Bjerknes en las burbujas parten de una posición donde el fluido posee gran velocidad. Recordemos que el campo fluido sigue básicamente un perfil de Poiseuille y que en zonas alejadas de la pared la velocidad del fluido es máxima. Únicamente resulta apreciable la fuerza de Bjerknes cuando la burbuja alcanza una zona donde la velocidad del líquido baja. Ahí las burbujas son empujadas hacia abajo y llegan a chocar con la pared inferior de la arteria.

Hay, por tanto, una zona donde las burbujas no llegarán a chocar con la pared ni llegarán a ser arrastradas por la corriente y se introducirán en la arteria obstruida, que es el objetivo que se pretende potenciar con el ultrasonido. Como ejemplo se expone la trayectoria de una de estas burbujas que consigue introducirse en la arteria donde reside el trombo:



La burbuja continuaría su descenso en la arteria obstruida, influida por las recirculaciones presentes, pero el largo tiempo computacional hace desistir en mostrarlo.

Para las anteriores simulaciones se ha introducido el parámetro de entrada “DT” con valor 90. Este parámetro representa la capacidad de trabajo del transductor que genera la señal acústica, en %. Los transductores de ultrasonidos tienen limitaciones técnicas y no pueden insonar continuamente una onda, sólo trabajan cíclicamente siendo el porcentaje de tiempo de trabajo lo que representa el parámetro DT.

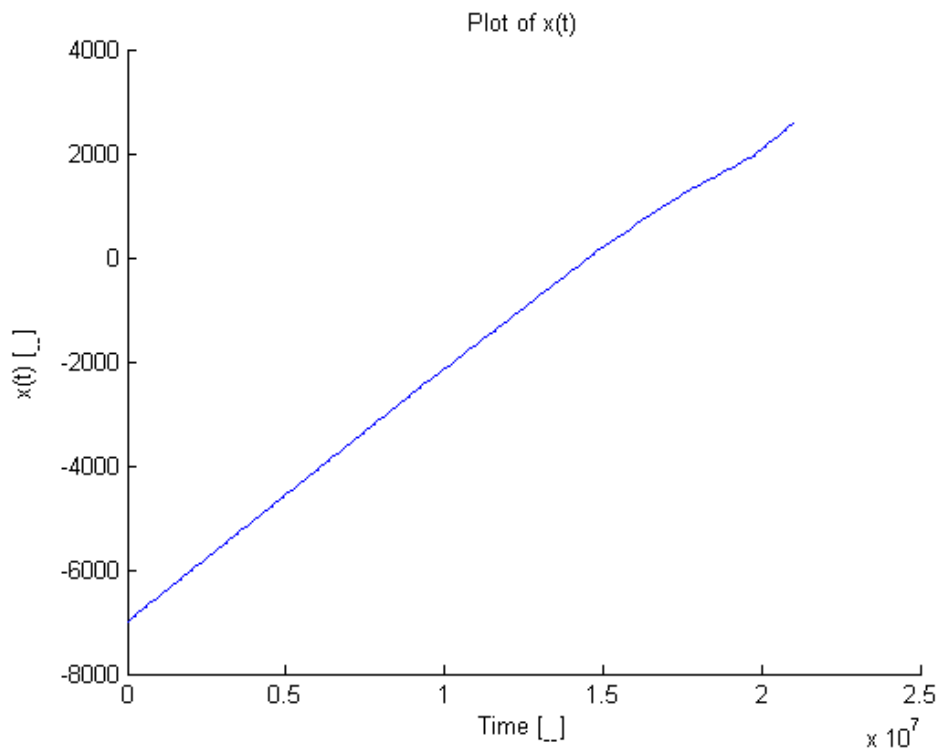
Según estudios de Dayton et al., el parámetro DT afecta proporcionalmente a la fuerza de Bjerknes, por eso su implementación en Matlab se reduce a un factor en el términos de la fuerza de Bjerknes.

La tecnología de los transductores permite trabajar a amplitudes de señal muy elevadas que llegan a superar la presión atmosférica pero sin embargo no consiguen trabajar con DT mayor a 1% . Por tanto la simulación realizada no es realista pero es la forma de potenciar el efecto de la fuerza de Bjerknes para que pueda apreciarse. Las simulaciones con $DT=1\%$ y amplitud del ultrasonido de valor $A = 3 \text{ kPa}$, que son los datos con los que se trabaja, desvelan que el ultrasonido no tiene efecto suficiente como para desviar a las burbujas de la línea de corriente e introducirlas en la arteria obstruida. A parte de aumentar el parámetro DT, para conseguir agrandar el efecto buscado solo puede aumentarse la amplitud del ultrasonido. Esto sí es posible pero la burbuja podría romperse y para esta aplicación se intenta salvaguardarlas hasta su entrada en la arteria obstruida, además la hipótesis de pequeña señal ya no sería válida.

Partiendo del programa desarrollado en Matlab se puede realizar estudios sobre el aumento de posibilidades de que las burbujas se introduzcan en la arteria obstruida, variando parámetros como el ángulo de incidencia de la onda acústica, o el efecto en burbujas de diferentes radios iniciales, o diferentes estructuras arteriales; pero en todos hay que tener en cuenta las limitaciones del modelo en las cercanías a una pared y las hipótesis realizadas.

Validación

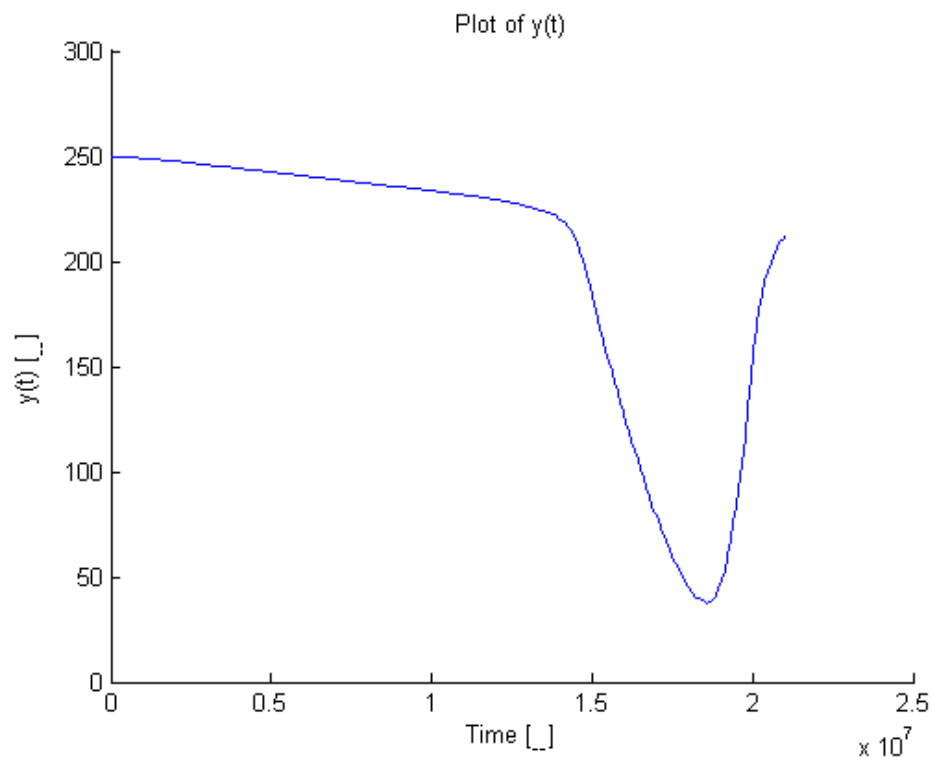
Para dar credibilidad al movimiento descrito en esta simulación, se va a analizar las diferentes variables calculadas en la implementación matemática de una trayectoria en concreto cuya burbuja comienza a desplazarse desde una posición $x=-0.014$, $y=0.0005$, $z=0$.



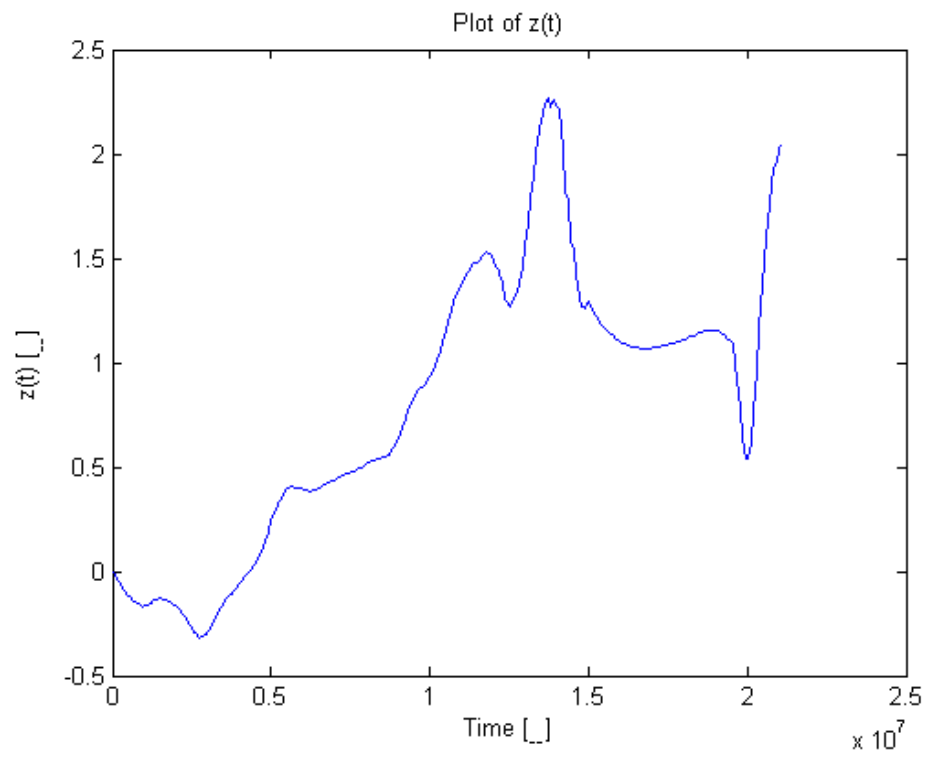
La trayectoria en el eje X se caracteriza por la velocidad del líquido, la fuerza de Bjerknes no influye en esta coordenada.

En cambio la velocidad en el eje Y es más compleja. Se observa cómo desciende levemente en los primeros instantes por la acción de la fuerza acústica. La velocidad del líquido en esta zona permanece poco variable y casi nula en su componente Y, debido a que aun no se ha alcanzado la zona donde el campo fluido está afectado por la bifurcación, por lo que el movimiento de la burbuja se asemeja al movimiento en el campo libre de velocidades. Cuando la burbuja pasa sobre la bifurcación se ve arrastrada por la línea de corriente del campo fluido, de ahí la variación acentuada en la trayectoria. Aunque no se aprecia claramente, la fuerza de Bjerknes también en esta zona hace

descender a la burbuja más que si no se estuviera insonando, aunque no lo suficiente como para desviar su trayectoria hacia la arteria obstruida, por lo que vuelve a ascender.



Tanto la trayectoria en el eje X como en el eje Y tienen una forma suave que indica que las tolerancias aplicadas tienen buen resultado. En cambio al observar la trayectoria abrupta en el eje Z se podría llegar a pensar que la simulación necesita más precisión, sin embargo hay que darse cuenta que los saltos mas abruptos tienen valor menor a $2[]$, es decir menor que dos veces el radio de la burbuja. Claramente estos saltos no son abruptos, únicamente ocurre que la burbuja se desplaza tan poco en la dirección Z que la gráfica tiene una escala diferente a las anteriores.



Capítulo 6

Conclusiones y trabajo futuro

El análisis llevado a cabo de las ecuaciones de continuidad y cantidad de movimiento para microburbujas en un campo fluido ha permitido la creación de una herramienta capaz de describir el movimiento de las microburbujas a través del mismo.

La aparición de la fuerza de Bjerknes debido a la oscilación del tamaño de la burbuja en tiempos característicos cortos hace, en un principio, inabordable el problema por el gasto computacional que conlleva. Para solucionarlo se ha descompuesto varias variables en su componente estacionaria más su oscilación en tiempos cortos. Se ha desarrollado las ecuaciones de forma análoga el clásico estudio en flujos turbulentos, donde promediando en tiempos largos se consigue simplificar el problema y dividir el estudio en ecuaciones con tiempos largos desligados del efecto de variables en tiempos cortos. La diferencia de tener que calcular tiempos de iteración proporcionales a la inversa de la frecuencia de insonación, que es del orden de 10MHz, a calcular con tiempos de iteración proporcionales a las velocidades del campo fluido es enorme.

Para dar validez a este estudio se ha desarrollado un modelo linealizado para amplitudes de señal acústica pequeña que tiene solución analítica y proporciona una solución con la que comparar resultados. A pesar de esta validación siempre hay que tener en cuenta que el modelo del que partimos no describe bien la acción en las cercanías de una pared. En esta zona se producen varios efectos como el rebote del ultrasonido, la fuerza de Saffman por la elevada cortadura de los campos fluidos o el rozamiento propio de la burbuja y la pared; estos efectos no tienen una modelización satisfactoria y sería otro paso a desarrollar en futuros trabajos.

El modelo que describe el efecto de la viscosidad del medio en el movimiento también necesitaría un modelado mejor, donde se tuviera en cuenta correcciones empíricas para Reynolds no nulos junto con las correcciones que describieran que el campo de velocidades del líquido que rodea a la burbuja no es estacionario.

A pesar de estas limitaciones, la herramienta obtenida desvela que el efecto sobre las burbujas es muy pequeño y la aplicación médica para bifurcaciones arteriales con una rama obstruida no es muy viable. Con la herramienta se puede realizar análisis estadísticos que determinen la eficiencia en la introducción de las microburbujas en la arteria obstruida variando el ángulo de incidencia de la onda acústica, el radio de la burbuja, la posición inicial de la burbuja o la frecuencia y amplitud de la señal. Estos estudios no se han realizado por el tiempo computacional que conllevan pese al desarrollo hecho.

Bibliografía

- [1] *“The magnitude of radiation force on ultrasound contrast agents”*, Dayton et al. , 2002, Acoustical Society of America.
- [2] *“Ultrasound-mediated destruction of contrast microbubbles used for medical Imaging and drug delivery”*, Dhiman chatterjee, 2005, American Institute of Physics.
- [3] *“Acoustic radiation force in vivo: a mechanism to assist targeting of microbubbles”*, P.Dayton et al., 1999, World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology.
- [4] *“A Preliminary Evaluation of the effects of Primary and secondary Radiation Forces on acoustic contrast Agents”*, P.Dayton et al. 1997, IEEE
- [5] *“Velocity profiles in the normal human abdominal aorta: a comparison between ultrasound and magnetic resonance data”* A. Vieli et al. , 1989, Pergamon Press plc
- [6] *“Carotid flow rates and flow division at the bifurcation in healthy volunteers”* , Ian Marshall et al. , 2004, IOP Publishing Ltd
- [7] *Proyecto fin de carrera* de Alejandro Algora Ortega
- [8] <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4724>
- [9] <http://emedicine.medscape.com/article/811234-overview>
- [10] http://www.vascularweb.org/patients/NorthPoint/Thrombolytic_Therapy.html
- [11] http://www.umm.edu/esp_imagepages/18009.htm